

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 947 933**

51 Int. Cl.:

A61M 15/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.04.2008** **E 20193142 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.06.2023** **EP 3777939**

54 Título: **Administración nasal**

30 Prioridad:

05.04.2007 GB 0706863

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

24.08.2023

73 Titular/es:

**OPTINOSE, INC. (100.0%)
1020 Stony Hill Road, Ste 300
Yardley, PA 19067, US**

72 Inventor/es:

**DJUPESLAND, PER, GISLE y
SHELDRAKE, COLIN, DAVID**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 947 933 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

Administración nasal

La presente invención se refiere a un dispositivo de administración nasal para administrar una sustancia, en particular, una de entre un líquido, tal como una suspensión o solución, o un polvo que contiene un medicamento, especialmente productos farmacéuticos sistémicos o tópicos, o una vacuna, en las vías respiratorias nasales de un sujeto.

Con referencia a la figura 1(a), las vías respiratorias nasales 1 comprenden las dos cavidades nasales, separadas por el tabique nasal, de tal manera que dichas vías respiratorias 1 incluyen numerosas trompas, como las trompas 3 de los senos paranasales y las trompas tubáricas 5, y células olfativas, y están revestidas interiormente por la mucosa nasal. Las vías respiratorias nasales 1 pueden comunicarse con la nasofaringe 7, con la cavidad oral 9 y con las vías respiratorias inferiores 11, estando las vías respiratorias nasales 1 en comunicación selectiva con la región anterior de la nasofaringe 7 y con la cavidad bucal 9 al abrirse y cerrarse el velo del paladar 13. El velo 13, que a menudo se denomina paladar blando, se ilustra en línea continua en la posición cerrada, como se logra al proporcionar una cierta presión positiva dentro de la cavidad oral 9, tal como la que se logra al exhalar a través de la cavidad oral 9, y en línea discontinua en la posición abierta.

Hay muchas afecciones nasales que requieren tratamiento. Una de estas afecciones es la inflamación nasal, específicamente la rinitis, que puede ser alérgica o no alérgica y, a menudo, se asocia con una infección e impide la función nasal normal. A modo de ejemplo, la inflamación alérgica y no alérgica de las vías respiratorias nasales puede afectar, por lo común, a entre el 10 y el 20% de la población, siendo los síntomas más comunes la congestión nasal de los tejidos eréctiles de los cornetes nasales, lagrimeo, secreción de moco acuoso, estornudos y picor... Como se entenderá, la congestión nasal impide la respiración nasal y favorece la respiración oral, lo que provoca ronquidos y alteraciones del sueño. Otras afecciones nasales incluyen pólipos nasales que surgen de los senos paranasales, adenoides hipertróficos, otitis media secretora, enfermedad de los senos nasales y olfato reducido.

En el tratamiento de ciertas afecciones nasales, es preferible la administración tópica de medicamentos, particularmente cuando la mucosa nasal es la vía patológica principal, como en el tratamiento o alivio de la congestión nasal. Los medicamentos que se administran comúnmente por vía tópica incluyen descongestionantes, antihistamínicos, cromoglicatos, esteroides y antibióticos. En la actualidad, entre los fármacos antiinflamatorios conocidos, se ha demostrado que los esteroides tópicos tienen un efecto sobre la congestión nasal. También se ha sugerido el uso de descongestionantes tópicos para aliviar la congestión nasal. También se ha propuesto, aunque de forma algo controvertida, el tratamiento de los adenoides hipertróficos y la otitis media secretora crónica mediante descongestionantes tópicos, esteroides y agentes antimicrobianos. Además, la administración tópica de productos farmacéuticos se ha utilizado para tratar o al menos aliviar los síntomas de inflamación en la región anterior de la nasofaringe, los senos paranasales y los conductos auditivos.

También pueden administrarse sistémicamente medicamentos a través de la vía nasal, al ofrecer la vía nasal una buena ruta de aporte para la administración sistémica de productos farmacéuticos, tales como hormonas, por ejemplo, oxitocina y calcitonina, y analgésicos, tales como composiciones antimigraña, ya que el elevado flujo sanguíneo y la gran área superficial de la mucosa nasal proporcionan, ventajosamente, una captación sistémica rápida.

También se espera que la administración nasal sea ventajosa para el aporte de medicamentos que requieran un rápido inicio de actuación, por ejemplo, analgésicos, antieméticos, insulina, antiepilépticos, sedantes e hipnóticos, y también otros fármacos, por ejemplo, medicamentos cardiovasculares. Se prevé que la administración nasal proporcione un inicio de actuación rápido, a una velocidad similar a la de la inyección y a una velocidad mucho más rápida que la de la administración oral. De hecho, para el tratamiento de muchas afecciones agudas, la administración nasal es ventajosa sobre la administración oral, ya que la estasis gástrica puede retrasar aún más el inicio de la actuación tras la administración oral.

También se espera que la administración nasal pueda proporcionar una ruta de administración eficaz para la administración de proteínas y péptidos producidos por técnicas biotecnológicas modernas. Para estas sustancias, el metabolismo en los intestinos y el efecto de primer paso en el hígado representan obstáculos importantes para una administración fiable y de bajo coste.

Además, se espera que la administración nasal usando la técnica de administración nasal de la presente invención se muestre efectiva en el tratamiento de muchas enfermedades neurológicas comunes, tales como el Alzheimer, el Parkinson, enfermedades psiquiátricas e infecciones intracerebrales, cuando no sea posible el uso de técnicas existentes. La técnica de administración nasal de la presente invención permite la administración a la región olfativa, región que está ubicada en la región superior de las cavidades nasales y representa la única región donde es posible sortear la barrera hematoencefálica (BHE) y permitir la comunicación con el líquido cefalorraquídeo (LCR) y el cerebro.

Además, se espera que la técnica de administración nasal de la presente invención permita la administración eficaz de vacunas.

Aparte de la administración de medicamentos, se practica comúnmente la irrigación de la mucosa nasal con líquidos, en particular soluciones salinas, para eliminar partículas y secreciones, así como para mejorar la actividad mucociliar de la mucosa nasal. Estas soluciones se pueden utilizar en combinación con productos farmacéuticos activos.

5 Para cualquier tipo de administración de medicamentos es esencial una dosificación precisa y fiable, pero esta es de particular importancia en relación con la administración de medicamentos potentes que tienen una ventana terapéutica estrecha, medicamentos con efectos adversos potencialmente graves y medicamentos para el tratamiento de enfermedades graves y con riesgo de muerte. Para algunas afecciones, es esencial individualizar la dosis a la situación particular, por ejemplo, en el caso de diabetes mellitus. Para la diabetes y, de hecho, para muchas otras afecciones, la dosificación del fármaco se basa preferiblemente en mediciones reales en tiempo real. Actualmente, se utilizan las
10 muestras de sangre con la mayor frecuencia, pero se ha propuesto el análisis de moléculas en la exhalación de los sujetos como una alternativa al análisis de sangre para diversas afecciones. El análisis del aliento se utiliza actualmente para el diagnóstico de afecciones como las infecciones por *Helicobacter pylori* que causan úlceras gástricas.

15 El documento WO-A-00/51672 divulga un dispositivo de administración para administrar una sustancia, en particular un medicamento, en un flujo bidireccional a través de las cavidades nasales, es decir, un flujo de aire que pasa al interior de una fosa nasal, alrededor del margen posterior del tabique nasal y en la dirección opuesta con respecto a la otra fosa nasal. Este flujo de aire bidireccional actúa ventajosamente para estimular los nervios sensoriales de la mucosa nasal, acondicionando así al sujeto para la administración y procurando una situación de administración más cómoda.

20 El documento US-A-5797390 divulga un inhalador nasal que incluye un accesorio que está dimensionado y conformado para encajar dentro de una fosa nasal.

El documento WO-A-1994/017753 divulga un conducto para uso con un dispositivo generador de aerosol, a la hora de administrar un aerosol a un animal grande, tal como un caballo.

25 El documento WO-A-2007/102089 divulga un dispositivo de administración nasal que incluye una pieza de nariz que tiene un elemento de punta con una sección lateral alargada que tiene una sección lateral alargada que tiene una dimensión más larga en una primera dirección sagital que en una segunda dirección ortogonal con respecto a la dirección sagital.

Es un objetivo de la presente invención proporcionar dispositivos de administración nasal mejorados para proporcionar una administración mejorada de sustancia a la cavidad nasal de un sujeto.

30 Un objetivo particular de la presente invención es optimizar la forma, la dirección y la distribución de partículas del penacho de una dosis administrada, con el fin de alcanzar las regiones de objetivo y reducir la deposición fuera de estas regiones.

Otro objetivo particular de la presente invención es proporcionar un apuntamiento mejorado de regiones específicas de las vías respiratorias nasales y una reproducibilidad y consistencia mejoradas de la dosificación.

35 Los presentes inventores han constatado que un aumento del suministro de sustancia a la región posterior de las vías respiratorias nasales, y en particular a la región posterior superior de las vías respiratorias nasales, como se ilustra en la figura 1(b), en relación con la región anterior de las vías respiratorias nasales, proporciona sorprendentemente un efecto desproporcionadamente mayor, en particular, un efecto sobre el SNC, lo que sugiere una mayor captación de sustancia en el SNC de lo que se predeciría a partir de la concentración de la sustancia en el plasma sanguíneo, pero
40 también de la absorción sistémica y acción local.

La región posterior de las vías respiratorias nasales es la región que es posterior a la válvula nasal NV, como se ilustra en la figura 1(b).

45 La válvula nasal NV comprende el cavum óseo anterior, que contiene tejido eréctil del cornete inferior y tejido eréctil septal, los cuales están soportados respectivamente por tejido alar flexible y por el tabique cartilaginoso rígido (Cole). Estos elementos se combinan para formar una válvula dinámica, que se extiende varios milímetros, que ajusta el flujo de aire nasal, y que es estabilizada por cartílago y hueso, modulada por músculo voluntario y regulada por tejido eréctil. La cavidad interna de la válvula nasal NV es la sección de área de sección transversal más estrecha entre las regiones posterior y anterior de las vías aéreas nasales, y es mucho más larga y estrecha dorsalmente de lo que lo es ventralmente, y esta cavidad interna define una entrada triangular que se extiende a la región piriforme del cavum
50 óseo. La válvula nasal NV está revestida interiormente en su parte anterior con epitelio de transición, con una transición gradual posterior al epitelio respiratorio. La válvula nasal NV y el vestíbulo anterior definen aproximadamente el tercio anterior de la nariz.

55 En sujetos humanos, la pared lateral superior de la válvula nasal NV se aplasta para formar una región aplastada, como se ilustra en la figura 1(b), que estrecha significativamente la parte superior de la válvula nasal NV y obstruye el acceso a la región posterior superior de la cavidad nasal, y, en particular, la región olfativa. Esta región aplastada, en combinación con la pared lateral superior de la válvula nasal NV, que tiene una forma curva, hace que la inserción de

una estructura rígida en la cavidad interna de la válvula nasal NV sea particularmente difícil e incómoda. Esta incomodidad es causada, en parte, por el revestimiento interno muy sensible en la válvula nasal NV, y el acto de inserción es también propenso a causar estornudos inducidos por un efecto de "cosquilleo", el cual puede disminuirse configurando la pieza de nariz de manera que tenga una estructura que proporcione un contacto firme y continuo.

5 La región posterior de las vías respiratorias nasales es la región que está revestida interiormente con epitelio respiratorio, que está ciliado, y epitelio olfativo, que comprende nervios que se extienden hacia abajo a través de la placa cribiforme CP desde el bulbo olfativo, mientras que la región anterior de las vías aéreas nasales es la región que está revestida internamente con epitelio escamoso, que no está ciliado, y epitelio de transición, que tiene pocos o ningún cilio. El epitelio olfativo se extiende en los lados tanto laterales como medial de las vías respiratorias nasales,
10 y, por lo común, se extiende hacia abajo alrededor de entre 1,5 cm y 2,5 cm.

La región posterior superior es la región situada por encima del meato inferior IM, como se ilustra en la figura 1(b), y abarca el cornete medio, las trompas de los senos del infundíbulo (trompas a los senos maxilar, frontal y etmoidal), la región olfativa y las ramificaciones superiores del nervio trigémino, y es esa región la que incluye las venas que drenan a los senos venosos que rodean el cerebro.

15 Como se ilustra en la figura 1(b), la región posterior de las vías respiratorias nasales es la región nasal posterior de un plano vertical imaginario VERT1 que se encuentra en una posición correspondiente a un cuarto de la distancia entre la espina nasal anterior AnS, que es un saliente puntiagudo situado en el extremo anterior de la sutura intermaxilar, y la espina nasal posterior PnS, que es el extremo posterior agudo de la cresta nasal del paladar duro y representa la transición entre la nariz y la nasofaringe, que corresponde a una distancia posterior de la espina nasal anterior AnS
20 de entre aproximadamente 13 mm y aproximadamente 14 mm (Rosenberger define la distancia entre la espina nasal anterior AnS y la espina nasal posterior PnS como de 56 mm en chicos de dieciocho años y de 53,3 mm en chicas de dieciocho años) . Como se ilustra de nuevo en la figura 1(b), la región nasal posterior está limitada posteriormente por un plano vertical imaginario VERT2 que se extiende a través de la espina nasal posterior PnS.

25 Como se ilustra adicionalmente en la figura 1(b), la región superior de las vías respiratorias nasales es un segmento superior de las vías respiratorias nasales que está delimitado por la placa cribiforme CP y por un plano horizontal HORIZ que está ubicado en una posición correspondiente a un tercio de la distancia entre el suelo nasal NF de las vías respiratorias nasales y la placa cribiforme CP, que corresponde a una altura típica de entre aproximadamente 13 mm y 19 mm por encima del suelo nasal NF (Zacharek *et al.* definen la distancia desde el suelo nasal NF a la placa cribiforme CP como 46 +/- 4 mm).

30 La región posterior superior es, por lo tanto, la región posterior superior que está delimitada por los planos vertical y horizontal VERT1, HORIZ anteriormente definidos.

Los presentes inventores han postulado que este aumento de concentración dentro del SNC surge como resultado de que las venas de la región posterior superior de las vías respiratorias nasales drenan hacia atrás, a los senos venosos que rodean el cerebro, lo que conduce a una mayor concentración local en los vasos sanguíneos cerebrales. Aunque
35 el seno cavernoso se encuentra fuera de la barrera hematoencefálica, modelos animales han demostrado que ciertas sustancias pueden ser transportadas por un mecanismo a contracorriente desde las venas del mismo hasta la arteria carótida, que pasa a través del seno cavernoso. Se han propuesto otros mecanismos que incluyen el transporte extraaxial a lo largo de la superficie de los nervios olfativo y trigémino. Este modo de transporte es aparentemente bastante rápido en comparación con el transporte intraaxial.

40 La eficacia mejorada que se consigue por la presente invención, en comparación con los sistemas de administración nasal por pulverización existentes, aparentemente puede explicarse porque dichos sistemas de administración nasal por pulverización se han determinado inicialmente para administrar en gran medida al tercio anterior de las vías respiratorias nasales, es decir, a la región nasal anterior de la válvula nasal, región desde la cual el drenaje se produce principalmente a lo largo del suelo de la nariz, y región en la que las venas drenan a la vena facial externa, que a su vez drena a la carótida externa y, a su vez, a la circulación periférica.
45

En un aspecto, la presente invención proporciona un dispositivo de administración nasal de acuerdo con la reivindicación 1.

La presente invención proporciona una pieza de nariz que hace posible la expansión en el plano sagital, abriendo la conexión de las superficies mucosas de la válvula nasal y el istmo, en particular mediante la expansión de la región
50 aplastada existente en la pared lateral superior de la válvula nasal.

La presente invención es particularmente ventajosa cuando se usa en combinación con la administración nasal bidireccional, pero no se limita a dicha administración.

La presente invención se puede combinar con conceptos de administración que generan una neblina, un aerosol, una pulverización de aerosol de partículas, ya sean líquidas o en polvo, gotas, gotitas o chorro fluido de líquido.

55 Se puede proporcionar un flujo de arrastre por la respiración de exhalación del sujeto o desde una fuente de flujo externa, tal como desde una cámara de aire o una fuente de suministro de aire comprimido.

El dispositivo de administración puede activarse de modo que se dispare uno o ambos de la dosis y el flujo de gas, mediante una presión intraoral que sea tal, que cierre el velo orofaríngeo, o por otro suceso que puede o no asegurar el cierre del velo.

5 La presente invención también encuentra aplicación en sistemas de administración que no utilizan un flujo de gas auxiliar e incluso en entornos de inhalación que proporcionan inhalación nasal o una maniobra de olfateo a través de una o ambas fosas nasales.

Los dispositivos pueden ser multidosis o monodosis.

10 Los resultados preliminares en modelos y estudios piloto de centelleografía gamma muestran que es posible mejorar el acceso y la deposición en los pasos estrechos de la región superior de las vías respiratorias nasales, incluida la región olfativa, las regiones con venas que drenan al seno cavernoso y las inervadas por el nervio trigémino.

Por otra parte, los experimentos en modelos y en humanos muestran que la modificación de la geometría del penacho y/o de la posición de la boquilla proporciona una administración óptima.

15 El documento US-A-6647980 divulga un dispositivo que utiliza un penacho modificado con el fin de intentar disminuir la deposición lateral y, con ello, aumentar la cantidad de dosis que llega a la región superior de las vías respiratorias nasales. Aunque este dispositivo puede proporcionar una deposición reducida en la parte anterior de la cavidad nasal que está revestida internamente por epitelio escamoso, debido al ángulo de cono más estrecho, solo se espera lograr un aumento moderado de la deposición en la región superior de la nariz, debido al acceso difícil y protegido a esta región. Además, el estrechamiento de la nariz durante la inhalación, causado por el efecto Bernoulli, estrechará aún más la cavidad nasal para aumentar la fracción depositada en la región de la válvula.

20 En su realización preferida, la presente invención hace posible un flujo de aire bidireccional en los conductos nasales en el que se arrastran partículas de tamaño óptimo y, subsiguientemente, se administran a los lugares de objetivo apropiados de las vías respiratorias nasales.

La presente invención tiene como objetivo mejorar de manera adicional los dispositivos descritos en el documento anterior de este mismo Solicitante WO-A-03/000310.

25 En una realización, la presente invención hace posible la optimización del suministro a las partes superiores de las vías respiratorias nasales, incluida la región olfativa, al configurar la pieza de nariz, en particular, la forma y posición de la misma, y el penacho de partículas o chorro de líquido emitido, en combinación con estas.

30 La presente invención proporciona un acceso y deposición significativamente mejorados en la región superior de las vías respiratorias nasales y, por lo tanto, una consistencia de dosis a dosis mejorada y la repetibilidad de la administración del medicamento a esta región de las vías respiratorias nasales.

El dispositivo de administración de la presente invención hace posible tanto la colocación de la boquilla de salida como la expansión de las superficies laterales y medial superiores de la región de válvula de una cavidad nasal.

Mediante la configuración la forma externa e interna de la pieza de nariz, la pieza de nariz asegura la colocación correcta de la boquilla de salida y optimiza la expansión vertical de la cavidad nasal.

35 La función operativa de la pieza de nariz de la presente invención, al expandir verticalmente la cavidad nasal, puede contrastarse con la de una pieza de nariz troncocónica convencional, que, se ha encontrado por el presente inventor, durante la inserción en una cavidad nasal, empuja el tejido nasal blando hacia atrás, lo que es particularmente desventajoso cuando se intenta el suministro a las regiones posteriores de las vías respiratorias nasales.

40 La presente invención se extiende a dispositivos que están configurados para la administración bidireccional cuando son accionados por el aliento de exhalación del sujeto o por una fuente de gas auxiliar, así como a dispositivos de administración nasal convencionales que no utilizan un flujo de gas auxiliar.

45 Por otra parte, la presente invención se puede adaptar a cualquier modalidad de suministro tradicional, incluyendo, sin estar limitada por ellos, una bomba de pulverización, un pMDI (inhalador de dosis medida a presión –“Pressurized Metered-Dose Inhaler”–), un nebulizador o cualesquiera otros medios de suministro de chorros de líquido, partículas o gotas, ya sea en forma de polvo o de líquido, y no está limitada a dispositivos bidireccionales.

50 Las siguientes representan posibles áreas de aplicación. Administración al epitelio olfativo para su transporte al interior, o a lo largo de, las vías nerviosas o por difusión a través de la placa cribiforme. Administración a la parte superior del conducto nasal, incluyendo la región olfativa que drena, a través de venas, al seno cavernoso para lograr concentraciones más altas de medicamentos, con la posibilidad de difundirse a la arteria carótida pasando a través del seno cavernoso, donde se difunde a través de la rete mirabile. Administración a las ramificaciones del nervio trigémino para una posible acción periférica sobre los nervios (analgésicos), captación y transporte a lo largo de los nervios hasta el ganglio central y, posiblemente, al SNC, o con acciones reflejas en otras partes de la cara o del SNC. Deposición mejorada de medicamentos en el meato medio y el infundíbulo, que incluye las trompas de los senos. Esta región juega un papel clave en la ventilación de los senos nasales y en el desarrollo de la patología de los senos

nasales y, en consecuencia, en el tratamiento de las patologías en esta región. Administración de sustancias de acción tópica, tales como descongestionantes, esteroides y antihistamínicos, que pueden reducir la inflamación de la mucosa en las entradas a los conductos estrechos en forma de hendidura de la parte superior de la nariz, o en el interior de estos, a fin de mejorar el olfato o revertir la anosmia.

5 Se describirán a continuación, en lo que sigue de esta memoria, realizaciones preferidas de la presente invención a modo de ejemplo únicamente y con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

la figura 1(a) ilustra esquemáticamente la anatomía del tracto respiratorio superior de un sujeto humano;

la figura 1(b) ilustra la segmentación de una cavidad nasal según una realización preferida de la presente invención;

la figura 2 ilustra un dispositivo de administración nasal según una primera realización de la presente invención;

10 las figuras 3(a) a (c) ilustran vistas en perspectiva, en corte vertical y en planta de la pieza de nariz del dispositivo de administración de la figura 2;

las figuras 4(a) a (f) ilustran el funcionamiento del dispositivo de administración nasal de la figura 2;

las figuras 5(a) a (c) ilustran una primera pieza de nariz modificada para el dispositivo de administración de la figura 2;

las figuras 6(a) a (c) ilustran una segunda pieza de nariz modificada para el dispositivo de administración de la figura 2;

15 las figuras 7(a) a (c) ilustran una tercera pieza de nariz modificada para el dispositivo de administración de la figura 2;

las figuras 8(a) a (c) ilustran una cuarta pieza de nariz modificada para el dispositivo de administración de la figura 2;

las figuras 9(a) a (c) ilustran una quinta pieza de nariz modificada para el dispositivo de administración de la figura 2;

las figuras 10(a) a (c) ilustran una sexta pieza de nariz modificada para el dispositivo de administración de la figura 2;

las figuras 11(a) a (c) ilustran una séptima pieza de nariz modificada para el dispositivo de administración de la figura 2;

20 las figuras 12(a) a (c) ilustran una octava pieza de nariz modificada para el dispositivo de administración de la figura 2;

las figuras 13(a) a (d) ilustran vistas lateral, frontal, en planta y en corte (a lo largo de la sección I-I de la figura 13(b)) de una novena pieza de nariz modificada para el dispositivo de administración de la figura 2; y

La figura 14 ilustra una décima pieza de nariz modificada para el dispositivo de administración de la figura 2, como una modificación adicional del dispositivo de administración de la figura 13.

25 Las figuras 2 y 3 ilustran un dispositivo de administración nasal según una primera realización de la presente invención.

El dispositivo de administración comprende un alojamiento 15, una pieza de nariz 17 destinada a encajarse en la cavidad nasal de un sujeto, y una pieza bucal 19 a través de la cual el sujeto exhala para accionar el dispositivo de administración.

30 La pieza de nariz 17 está asegurada al alojamiento 15 y define un canal de administración 23 que está en comunicación de fluido con la pieza bucal 19 de tal manera que se suministra un flujo de aire al interior, y a través, de las vías respiratorias nasales del sujeto cuando el sujeto exhala a través de la pieza bucal 19.

35 Como se ilustra particularmente en las figuras 3(a) a (c), la pieza de nariz 17 comprende un elemento de punta 25 destinado a insertarse en la cavidad nasal del sujeto, el cual incluye una abertura de administración 26, desde la cual se administra la sustancia al interior de la cavidad nasal del sujeto, y una sección de base 27, desde la que se extiende el elemento de punta 25, en esta realización de forma sustancialmente axial con respecto al eje longitudinal de la pieza de nariz 17.

En esta realización, el elemento de punta 25 es de sección alargada y asimétrica, por cuanto tiene una dimensión d1 en una primera dirección, sagital, que es mayor que una dimensión d2 en una segunda dirección, lateral, ortogonal a la primera dirección, sagital.

40 Con esta configuración, al insertar la pieza de nariz 17 en la cavidad nasal del sujeto, la sección sagital, más larga, del elemento de punta 25 de la pieza de nariz 17 se alinea en el plano sagital y actúa para acoplarse a las paredes superior e inferior de la cavidad nasal del sujeto y provocar la expansión de la cavidad nasal en el plano vertical, sagital, en particular, de la pared superior de la cavidad nasal del sujeto, que es una estructura carnosa, en comparación con la pared inferior de la cavidad nasal del sujeto, que es una estructura relativamente dura, y también

45 para colocar la pieza de nariz 17 dentro de la cavidad nasal del sujeto, de tal manera que la pared inferior de la cavidad nasal del sujeto, al ser una estructura relativamente dura, actúa como referencia para la expansión. Esta expansión actúa, además, tensando las paredes laterales de la cavidad nasal del sujeto que definen la válvula nasal, lo que hace

que las paredes laterales de la cavidad nasal sean forzadas contactar formando un cierre hermético con la pieza de nariz 17.

En esta realización, el extremo distal del elemento de punta 25 está, al menos en parte, gradualmente estrechado, de modo que queda inclinado, aquí en el plano sagital, con respecto al eje longitudinal de la pieza de nariz 17. Con esta configuración, la abertura de administración 26 se extiende tanto lateralmente a través del elemento de punta 25 como a lo largo de una extensión longitudinal del elemento de punta 25. Los presentes inventores han constatado que esta configuración es particularmente ventajosa a la hora de asegurar el suministro de sustancia desde la pieza de nariz 17 cuando esta se inserta sustancialmente en cualquier orientación en la cavidad nasal de un sujeto. Los presentes inventores han descubierto que la disposición de la abertura de administración 26 en un sentido convencional, es decir, en una relación ortogonal al eje longitudinal de la pieza de nariz 17, puede conducir a la obstrucción de la abertura de administración 26 por el tejido blando del interior de la cavidad nasal, y que este problema se supera notablemente al disponer que la abertura de administración 26 esté inclinada hacia el eje longitudinal de la pieza de nariz 17, extendiéndose de ese modo, en efecto, a lo largo de una longitud de la extensión longitudinal del elemento de punta 25.

En esta realización, la abertura de administración 26 tiene una forma asimétrica vista en planta, tal como se ilustra en la figura 3(c), de tal manera que la abertura de administración 26 tiene una sección más afilada, más estrecha 26' adyacente a uno de los extremos, el más adelantado, del elemento de punta 25, y una sección más ancha y plana 26'' adyacente al otro extremo, el más atrasado, del elemento de punta 25. Esta configuración actúa proporcionando un mayor flujo de aire a través de la abertura de administración 26 en una ubicación separada hacia atrás con respecto a la sección más delantera del elemento de punta 25, que representa la sección que es más probable que contacte a tope con el tejido blando de la cavidad nasal del sujeto.

En esta realización, la sección de base 27 define un hombro 29, que proporciona un cierre hermético con los orificios las fosas nasales del sujeto, a la vez que determina la extensión de la inserción de la pieza de nariz 17 en la cavidad nasal del sujeto. Además, como se describirá con más detalle en lo que sigue de esta memoria, el hombro 29 permite que el orificio de la fosa nasal del sujeto sea sujetado con un dedo del sujeto, a la hora de fijar la posición del dispositivo de administración. La piel de la nariz puede ser particularmente resbaladiza debido a los aceites excretados, y la disposición de una superficie de agarre en el hombro 29 es particularmente beneficiosa. Este agarre también se puede mejorar mediante el uso de una toallita, tal como un pañuelo de papel, particularmente cuando está impregnado con un agente que elimina los aceites excretados, para, de esta forma, favorecer el agarre con la piel, o alternativamente, con un potenciador del agarre, tal como un material pegajoso, por ejemplo, una cera, resina, gel o líquido, que favorece la adherencia con la piel.

En esta realización, la pieza de nariz 17 está formada como una estructura sustancialmente rígida, aquí hecha de un material plástico.

El dispositivo de administración comprende, además, una unidad de salida 33, la cual comprende una boquilla 35 en el extremo distal de la misma, dispuesta, en esta realización, en la pieza de nariz 17, para administrar la sustancia a las vías respiratorias nasales del sujeto.

En una realización preferida, la boquilla 35 está configurada para extenderse al menos aproximadamente 2 cm, preferiblemente al menos aproximadamente 3 cm, más preferiblemente al menos aproximadamente 4 cm, y preferiblemente entre aproximadamente 2 cm y aproximadamente 4 cm, dentro de la cavidad nasal del sujeto, al insertar la pieza de nariz 17 en la cavidad nasal del sujeto.

En esta realización, la boquilla 35 está configurada para proporcionar una pulverización de aerosol, ya sea como aerosol líquido o en polvo.

En una realización alternativa, la boquilla 35 puede haberse configurado para suministrar un chorro a modo de una columna de sustancia, ya sea como chorro líquido o en polvo.

En esta realización, la boquilla 35 está configurada para suministrar una pulverización de aerosol simétrica.

En una realización, la boquilla 35 está configurada para administrar una pulverización de aerosol con un ángulo de pulverización de no más de aproximadamente 30°, preferiblemente no más de aproximadamente 25°, y más preferiblemente no más de aproximadamente 30°.

En una realización alternativa, la boquilla 35 puede haberse configurado para administrar una pulverización de aerosol asimétrica, de manera que la pulverización de aerosol tiene un ángulo de pulverización significativamente mayor en el plano sagital, vertical, que en el plano horizontal. Se ha descubierto que tal pulverización de aerosol es particularmente ventajosa en la administración de sustancia a las regiones posteriores de las cavidades nasales, en particular, la región olfativa.

En una realización preferida, el ángulo de pulverización en el plano sagital, vertical, es mayor que aproximadamente 35°, más preferiblemente mayor que aproximadamente 40°, aún más preferiblemente mayor de aproximadamente 45°, y, aún de forma más preferida, mayor que aproximadamente 50°.

En una realización preferida, el ángulo de pulverización en el plano horizontal no es mayor que aproximadamente 35°, más preferiblemente, no es mayor que aproximadamente 30°, aún más preferiblemente, no es mayor que aproximadamente 25°, aún de forma más preferida, no es mayor que aproximadamente 20°, e incluso de forma aún más preferida, no es mayor que aproximadamente 15°.

5 En una realización, la pulverización de aerosol puede presentar una zona de pulverización elíptica.

En otra realización, la pulverización de aerosol puede presentar una zona de pulverización sustancialmente rectangular.

10 El dispositivo de administración comprende, además, una unidad 37 de suministro de sustancia para administrar dosis medidas de una sustancia, la cual está conectada en comunicación de fluido con la boquilla 35 de la unidad de salida 33 para administrar la sustancia desde la pieza de nariz 17, en esta realización en forma de una pulverización de aerosol.

En esta realización, la unidad 37 de suministro de sustancia es una unidad de dosis múltiples para administrar una pluralidad de dosis medidas de sustancia. En otra realización, la unidad 37 de suministro de sustancia puede consistir en una unidad de dosis única para administrar una única dosis medida de sustancia.

15 La unidad 37 de suministro de sustancia se puede cebar previamente, en esta realización mediante la carga de un elemento elástico, e incluye un mecanismo de liberación 39 accionado por respiración que, cuando se activa, libera el elemento elástico y acciona la unidad 37 de suministro de sustancia para administrar una dosis medida de sustancia a través de la boquilla 35 de la unidad de salida 33.

20 En esta realización, el mecanismo de liberación 39 está configurado para provocar el accionamiento de la unidad 37 de suministro de sustancia al generar un caudal predeterminado a través del canal de suministro 23 de la pieza de nariz 17.

En otra realización, el mecanismo de liberación 39 puede haberse configurado para provocar el accionamiento de la unidad 37 de suministro de sustancia al generar una presión predeterminada dentro del canal de suministro 23 de la pieza de nariz 17.

25 En una realización adicional, el mecanismo de liberación 39 puede haberse configurado para provocar el accionamiento de la unidad 37 de suministro de sustancia al generar uno de entre un caudal predeterminado a través del canal de administración 23 de la pieza de nariz 17, y una presión predeterminada dentro del canal de administración 23 de la pieza de nariz 17.

30 En esta realización, la unidad 37 de suministro de sustancia comprende una bomba de administración mecánica, en particular una bomba de administración de líquido o una bomba de administración de polvo, que administra dosis medidas de una sustancia al accionarla.

En otra realización, la unidad 37 de suministro de sustancia puede comprender un bote de aerosol para administrar volúmenes medidos de un propulsor, preferiblemente un propulsor de hidrofluoroalcano (HFA) o sustancia similar, que contenga el medicamento, ya sea como suspensión o como solución.

35 En otra realización alternativa, la unidad 37 de suministro de sustancia puede comprender una unidad de suministro de polvo seco que administra dosis medidas de una sustancia, tal como un polvo seco, al accionarla.

En otra realización alternativa más, la unidad 37 de suministro de sustancia puede comprender un nebulizador que administra dosis medidas de una sustancia, como una pulverización de aerosol, al accionarlo.

40 A continuación, se describirá, en lo que sigue de esta memoria, el funcionamiento del dispositivo de administración con referencia a las figuras 4(a) a (f) de los dibujos adjuntos.

El sujeto ceba primeramente la unidad de administración 37, en esta realización cargando un elemento de carga, se limpia los orificios de la nariz con un pañuelo de papel o un elemento similar, y agarra el dispositivo de administración entre el pulgar y los segundo, tercer y cuarto dedos, manteniendo libre el primer dedo, el índice, como se ilustra en la figura 4(a).

45 La pieza de nariz 17 se inserta, a continuación, en una de las fosas nasales, en esta realización la fosa nasal izquierda, con un movimiento de torsión, para alinear la pieza bucal 19 con la boca del sujeto, y, seguidamente, la pieza bucal 19 se sujeta entre los labios del sujeto, tal como se ilustra en la figura 4(b).

50 Con la pieza de nariz 17 así insertada en la cavidad nasal del sujeto, la sección sagital, más larga, del elemento de punta 25 se alinea en el plano sagital y se acopla a las paredes superior e inferior de la cavidad nasal del sujeto, de manera que este acoplamiento provoca la expansión de la cavidad nasal en el plano vertical, sagital, en particular de la pared superior de la cavidad nasal del sujeto, que es una estructura carnosa, en comparación con la pared inferior de la cavidad nasal del sujeto, que es una estructura relativamente dura, y también coloca la pieza de nariz 17 dentro de la cavidad nasal del sujeto de tal manera que la pared inferior de la cavidad nasal del sujeto, al ser una estructura

relativamente dura, actúa como referencia para la expansión. Esta expansión actúa impidiendo el abultamiento de la estructura carnosa que puede causar una obstrucción parcial o total de la válvula nasal y, además, actúa tensando las paredes laterales de la cavidad nasal del sujeto que definen la válvula nasal, lo que ocasiona que las paredes laterales de la cavidad nasal sean empujadas a formar un cierre hermético al contacto con la pieza de nariz 17.

5 A continuación, el/la sujeto extiende su dedo índice adyacentemente al orificio de la fosa nasal, de modo que el dedo índice se dirige a un punto entre los ojos y la punta del dedo queda ampliamente alineada con el extremo distal de la pieza de nariz 17 que se encuentra dentro la cavidad nasal, tal como se ilustra en la figura 4(b). En una realización alternativa, el dedo libre puede ser otro dedo que no sea el índice.

10 A continuación, se presiona con el dedo índice contra la piel de la nariz, tal como para presionar el orificio de la fosa nasal contra la pieza de nariz 17, y se retrae suavemente, de manera que se tira del orificio de la fosa nasal hacia el hombro 29 de la pieza de nariz 17, tal como se ilustra en la figura 4(c). Esta acción actúa enderezando el recorrido del flujo y mejorando el acceso más allá de la válvula nasal. En una realización, la piel de la nariz se puede limpiar mediante el uso de una toallita, que se puede impregnar con un agente limpiador para favorecer la eliminación de los aceites secretados, o, alternativamente, se puede aplicar a la piel de la nariz un agente que mejora el agarre, a fin de favorecer el agarre con la misma.

15 Entonces, el sujeto comienza a exhalar a través de la pieza bucal 19, de manera que esta exhalación actúa cerrando el velo orofaríngeo del sujeto e impulsando un flujo de aire a través del canal de administración 23 de la pieza de nariz 17, de modo que el flujo de aire pasa al interior de una de las cavidades nasales, alrededor del margen posterior del tabique nasal y por fuera de la otra cavidad nasal, logrando así un flujo de aire bidireccional a través de las vías respiratorias nasales del sujeto.

20 En esta realización, cuando el caudal desarrollado a través del canal de administración 23 de la pieza de nariz 17 alcanza un valor predeterminado, el mecanismo de liberación 39 es activado para accionar la unidad 37 de suministro de sustancia, a fin de administrar una dosis medida de una sustancia a la boquilla 35 de la unidad de salida 33 y al interior de la cavidad nasal del sujeto, tal como un aerosol en esta realización. En una realización alternativa, el mecanismo de liberación 39 puede ser activado con la generación de una presión predeterminada en el canal de administración 23 de la pieza de nariz 17.

Después de la exhalación, el sujeto libera entonces la pieza bucal 19, y la pieza de nariz 17 es retirada de la cavidad nasal del sujeto.

30 En una realización en la que el dispositivo de administración es un dispositivo de dosis única, el dispositivo se puede desechar.

En otra realización, como en la presente realización, en la que el dispositivo de administración es un dispositivo multidosis, el dispositivo queda listo para su uso adicional tras del cebado de la unidad 37 de suministro de sustancia.

En esta realización, se administra una segunda dosis de sustancia en la otra fosa nasal, aquí la fosa nasal derecha, de la misma manera que se ha descrito anteriormente y se ilustra en las figuras 4(d) a (f).

35 Las figuras 5(a) a (c) ilustran una pieza de nariz 17 modificada para el dispositivo de administración de la realización descrita anteriormente.

En esta realización, el elemento de punta 25 tiene una longitud mayor que el elemento de punta 25 de la realización anteriormente descrita.

40 Las figuras 6(a) a (c) ilustran otra pieza de nariz 17 modificada para el dispositivo de administración de la realización anteriormente descrita.

45 En esta realización, la relación de las longitudes de las secciones sagitales 26', 26" del elemento de punta 25 es mayor que la de la realización descrita anteriormente, a fin de proporcionar una abertura de administración 26 más alargada. En esta realización, la longitud l1 de la sección sagital más adelantada 26' es mayor que dos veces la longitud l2 de la sección sagital más retrasada 26". Además, en esta realización, el elemento de punta 25 tiene una forma tal, que la abertura de administración 26 comprende una sección ortogonal adyacente a la sección sagital más adelantada 26'.

Las figuras 7(a) a (c) ilustran una pieza de nariz 17 modificada adicional para el dispositivo de administración de la realización anteriormente descrita.

En esta realización, el elemento de punta 25 tiene una longitud mayor que el elemento de punta 25 de la realización de las figuras 6(a) a (c).

50 Las figuras 8(a) a (c) ilustran aún otra pieza de nariz 17 modificada para el dispositivo de administración de la realización anteriormente descrita.

En esta realización, el elemento de punta 25 tiene una mayor anchura en el extremo proximal del mismo que el elemento de punta 25 de la realización de las figuras 6(a) a (c). Con esta configuración, el hombro 29 actúa favoreciendo la formación de un cierre hermético con los orificios de las fosas nasales del sujeto.

5 Además, en esta realización, la longitud I1 de la sección sagital más adelantada 26' es aproximadamente el doble de la longitud I2 de la sección sagital más retrasada 26".

Las figuras 9(a) a (c) ilustran aún otra pieza nasal más 17 modificada para el dispositivo de administración de la realización anteriormente descrita.

10 En esta realización, el elemento de punta 25 tiene una sección troncocónica más ancha que el elemento de punta 25 de la realización descrita anteriormente. Con esta configuración, el hombro 29 actúa para favoreciendo la formación de un cierre hermético con los orificios de las fosas nasales del sujeto más profundamente en la cavidad nasal.

Además, en esta realización, la longitud I1 de la sección sagital más adelantada 26' es menos del doble de la longitud I2 de la sección sagital más retrasada 26".

Las figuras 10(a) a (c) ilustran aún otra pieza de nariz 17 modificada más para el dispositivo de administración de la realización anteriormente descrita.

15 En esta realización, la sección proximal del elemento de punta 25 tiene una sección lateral más ancha que el elemento de punta 25 de la realización descrita anteriormente. Con esta configuración, el hombro 29 actúa adicionalmente para favorecer la formación de un cierre hermético con los orificios de las fosas nasales del sujeto.

Las figuras 11(a) a (c) ilustran aún otra pieza de nariz 17 modificada más para el dispositivo de administración de la realización anteriormente descrita.

20 En esta realización, la pieza de nariz 17 está formada por dos partes de cuerpo 41, 43, una primera parte de cuerpo interior 41, aquí hecha de un material rígido, tal como un material plástico rígido, y una segunda parte de cuerpo exterior 43, que está dispuesta alrededor del extremo distal de la parte de cuerpo interior 41 y define el elemento de punta 25.

25 En esta realización, la parte de cuerpo exterior 43 está hecha de un material blando y elástico, tal como caucho o material plástico, que confiere suficiente flexibilidad para facilitar la inserción del elemento de punta 25 en la válvula nasal del sujeto, y, sin embargo, la parte de cuerpo interior 41 confiere rigidez en el plano sagital para favorecer la expansión de los tejidos carnosos de la válvula nasal.

Además, en esta realización, el elemento de punta 25 está configurado de manera que la abertura de administración 26 tiene una forma simétrica, aquí, una forma circular, en un plano ortogonal al eje longitudinal de la pieza de nariz 17.

30 Las figuras 12(a) a (c) ilustran aún otra pieza de nariz 17 modificada más para el dispositivo de administración de la realización anteriormente descrita.

En esta realización, el elemento de punta 25 tiene una longitud mayor que el elemento de punta 25 de la realización de las figuras 11(a) a (c).

35 Aun adicionalmente, en esta realización, la longitud I1 de la sección sagital más adelantada 26' es menos del doble de la longitud I2 de la sección sagital más retrasada 26".

Las figuras 13(a) a (d) ilustran aún otra pieza de nariz 17 modificada más para el dispositivo de administración de la realización anteriormente descrita.

Esta realización es una modificación de la realización de las figuras 11(a) a (c). En esta realización, la boquilla 25 está formada integralmente con el elemento de punta 25, aquí, la parte de cuerpo interior 41 del elemento de punta 25.

40 La figura 14 ilustra aún otra pieza de nariz 17 modificada más para el dispositivo de suministro de la realización descrita anteriormente.

Esta realización es una modificación de la realización de las figuras 13(a) a (d). En esta realización, la boquilla 25 está formada integralmente con el elemento 25 de punta, pero que, aquí, es la parte de cuerpo interior 43 del elemento 25 de punta.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo de administración nasal para administrar una sustancia a la cavidad nasal de un sujeto, posterior a la válvula nasal del sujeto, comprendiendo el dispositivo de administración:
- 5 una pieza de nariz (17) que tiene un eje longitudinal y que comprende un elemento de punta (25) que se extiende axialmente con respecto al eje longitudinal de la pieza de nariz (17) e incluye una abertura de administración (26) desde la cual, en uso, se administra la sustancia a la cavidad nasal del sujeto, en donde un extremo distal el elemento de punta (25) está gradualmente estrechado e inclinado hacia el eje longitudinal de la pieza de nariz (17), desde una sección sagital más adelantada del elemento de punta (25) hasta una sección sagital más retrasada del elemento de punta (25), por lo que la abertura de administración (26) se extiende tanto lateralmente a través del elemento de punta (25) como a lo largo de una extensión longitudinal del elemento de punta (25), y el elemento de punta (25) tiene una sección lateral alargada que tiene una dimensión más larga (d_1) en una primera dirección sagital que en una segunda dirección ortogonal con respecto a la dirección sagital, de modo que, cuando la pieza de nariz (17) se inserta en la cavidad nasal del sujeto, la dimensión más larga (d_1) del elemento de punta (25) actúa acoplándose con las superficies inferior y superior de la cavidad nasal del sujeto;
- 10 una boquilla (35) a través de la cual, en uso, se administra la sustancia a la cavidad nasa del sujeto; y
- 15 una unidad de administración (37) para administrar la sustancia a través de la boquilla (35).
2. El dispositivo de administración de la reivindicación 1, en donde la dimensión más larga (d_1) del elemento de punta (25) actúa expandiendo la cavidad nasal del sujeto en el plano sagital.
3. El dispositivo de administración de la reivindicación 1 o 2, en donde la sección lateral alargada del elemento de punta (25) es sustancialmente elíptica o sustancialmente rectangular.
4. El dispositivo de administración de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la abertura de administración (26) tiene una sección más estrecha adyacente a la sección sagital más adelantada del elemento de punta (25) y una sección más ancha adyacente a la sección sagital más retrasada del elemento de punta (25).
5. El dispositivo de administración de la reivindicación 4, en donde la abertura de administración (26) tiene una forma de lágrima o una forma triangular cuando se ve a lo largo del eje longitudinal de la pieza de nariz (17).
- 25 6. El dispositivo de administración de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la pieza de nariz (17) comprende además una sección de base (27) desde la que se extiende el elemento de punta (25).
7. El dispositivo de administración de la reivindicación 6, en donde la sección de base (27) define un hombro (29) que define un cierre hermético con un orificio de una fosa nasal del sujeto y proporciona medios para que el sujeto pueda agarrar el orificio de la fosa nasal.
- 30 8. El dispositivo de administración de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la sección sagital más adelantada del elemento de punta (25) es mayor que dos veces la longitud de la sección sagital más retrasada del elemento de punta (25).
9. El dispositivo de administración de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la pieza de nariz (17) está configurada, cuando se inserta en la cavidad nasal del sujeto, para que se extienda dentro de la válvula nasal del sujeto.
- 35 10. El dispositivo de administración de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende además:
- una pieza bucal (19) a través de la cual el sujeto, en uso, exhala para provocar el cierre del velo orofaríngeo del sujeto.
11. El dispositivo de administración de la reivindicación 10, que comprende además:
- 40 un canal de flujo que conecta de manera fluida la pieza nasal (17) y la pieza bucal (19), mediante el cual el aire exhalado de una respiración de exhalación se suministra a través de la pieza nasal (17).
12. El dispositivo de administración de la reivindicación 10, que comprende además:
- un canal de flujo conectado de manera fluida con la pieza de nariz (17) a través del cual se administra, en uso, a la pieza de nariz (17) un flujo de gas, independiente de un flujo de aire exhalado de una respiración de exhalación del sujeto; y
- 45 una unidad de suministro de gas para suministrar un flujo de gas al canal de flujo.

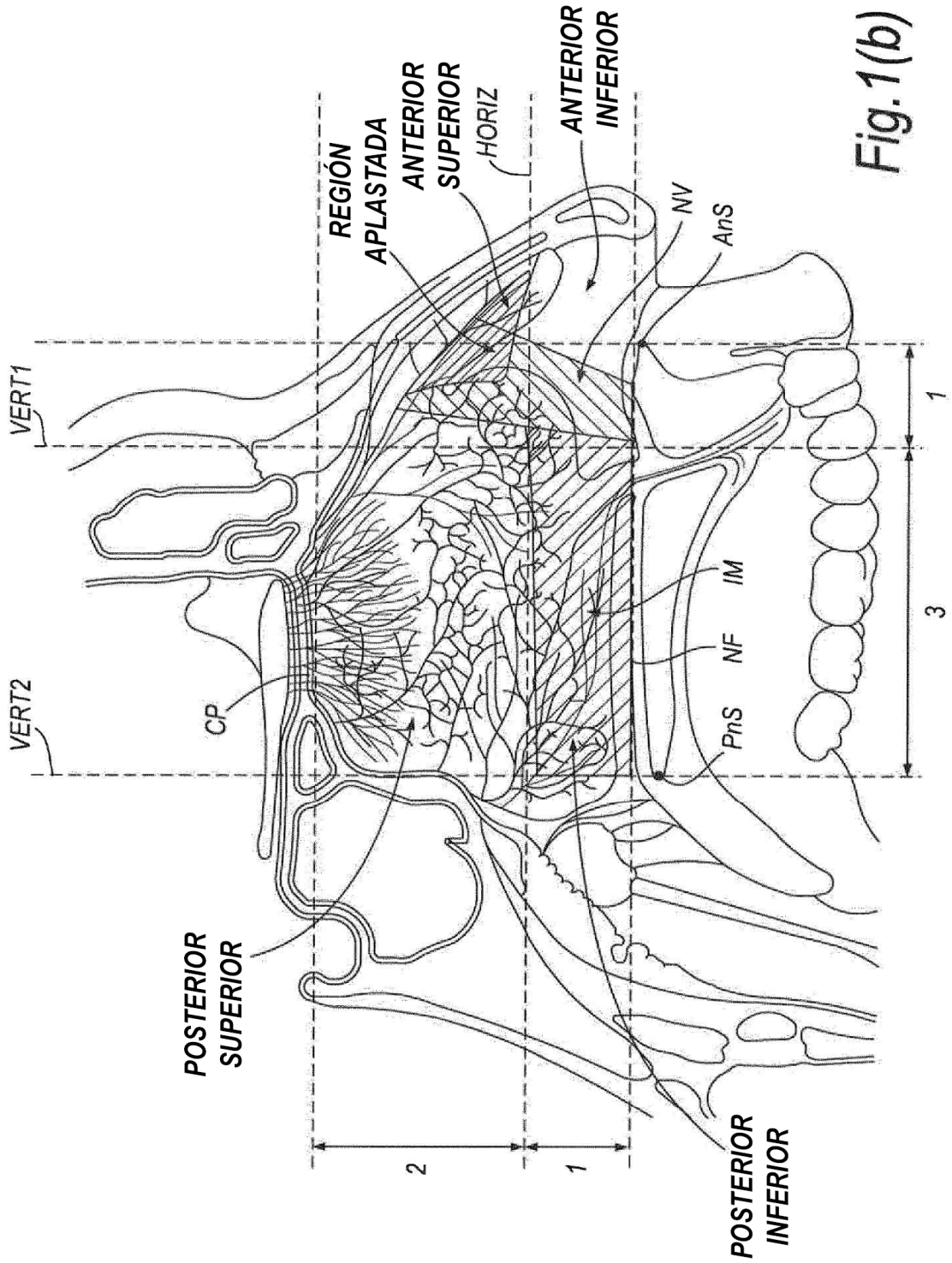


Fig.1(b)

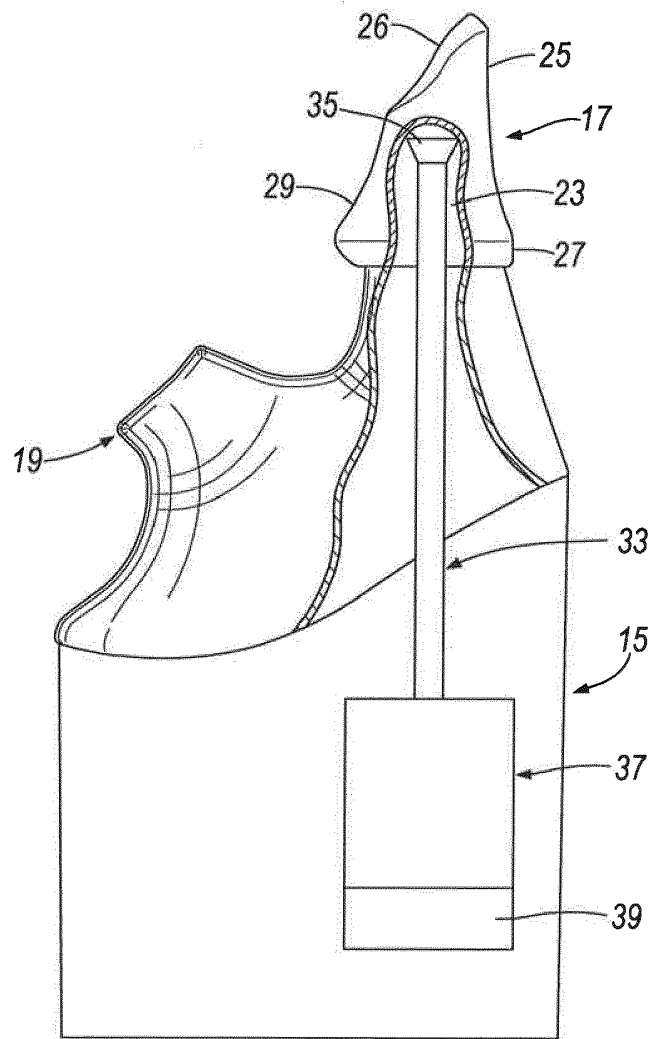


Fig.2

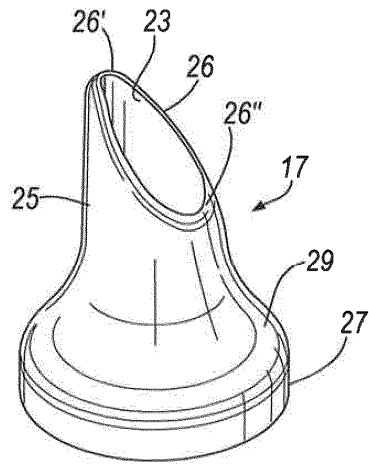


Fig.3(a)

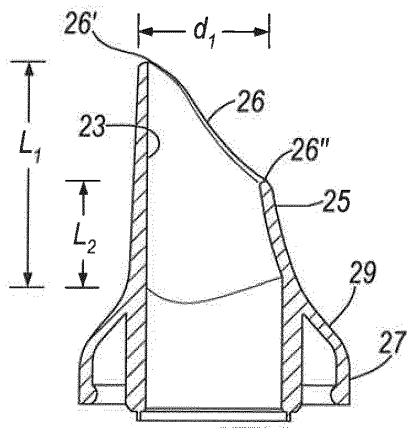


Fig.3(b)

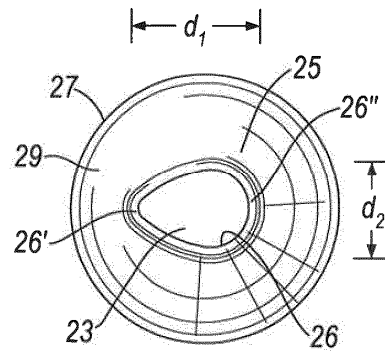


Fig.3(c)

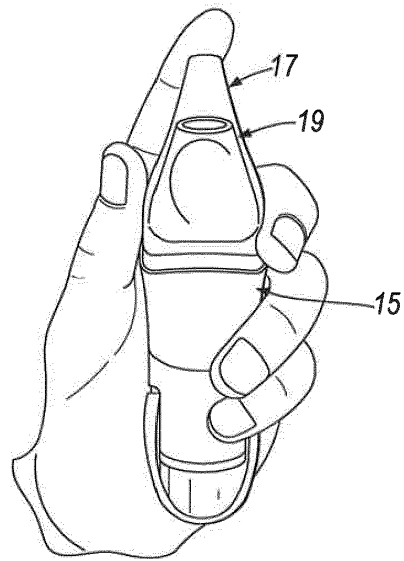


Fig.4(a)

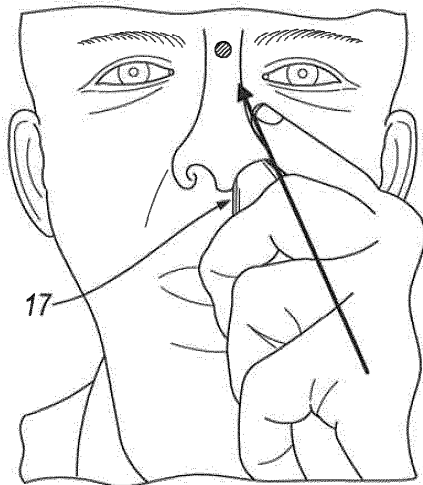


Fig.4(b)

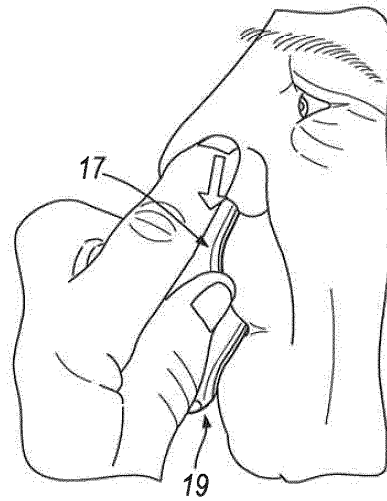


Fig.4(c)

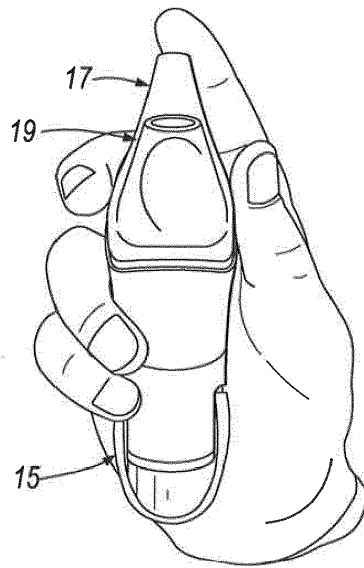


Fig.4(d)

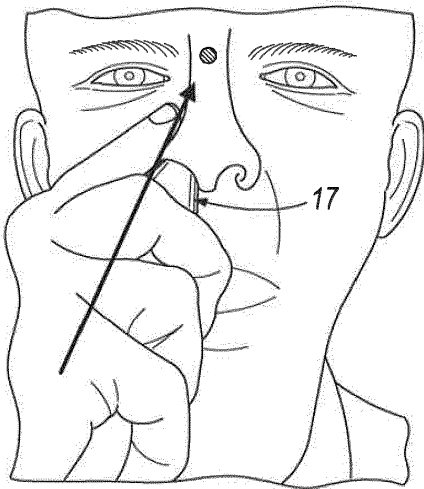


Fig.4(e)

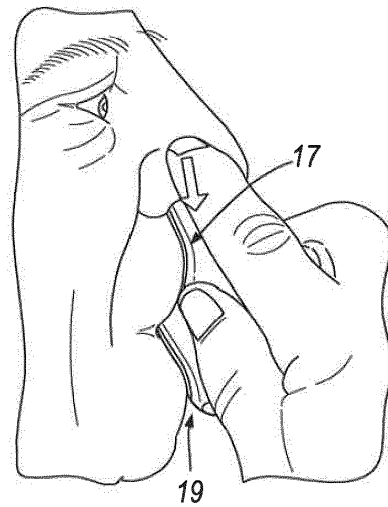


Fig.4(f)

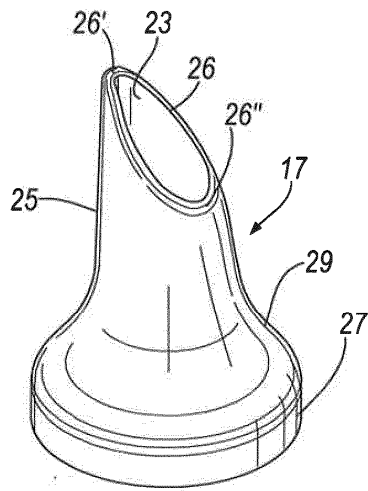


Fig.5(a)

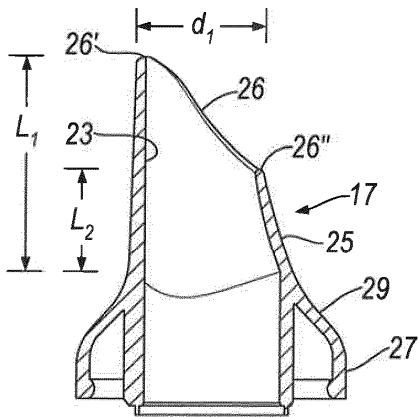


Fig.5(b)

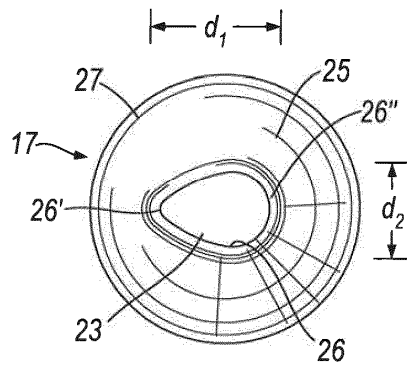


Fig.5(c)

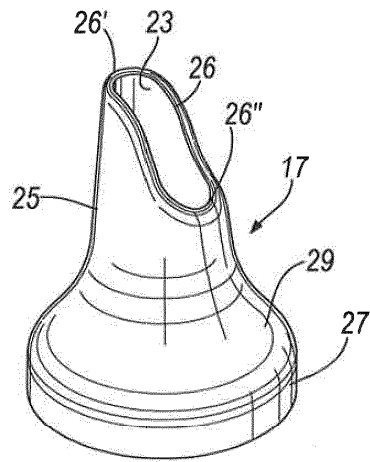


Fig. 6(a)

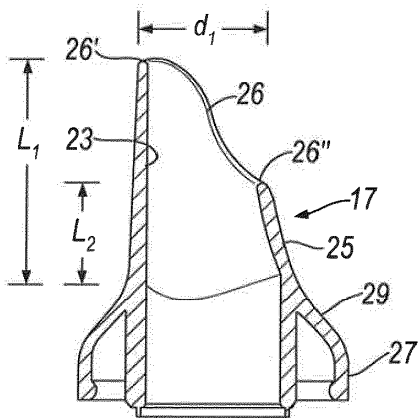


Fig. 6(b)

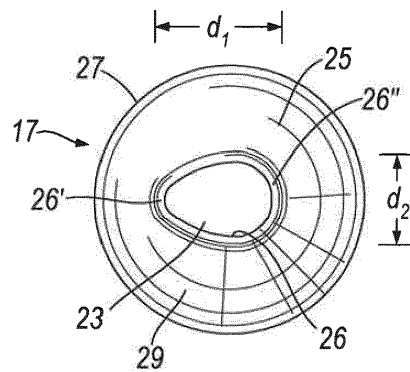


Fig. 6(c)

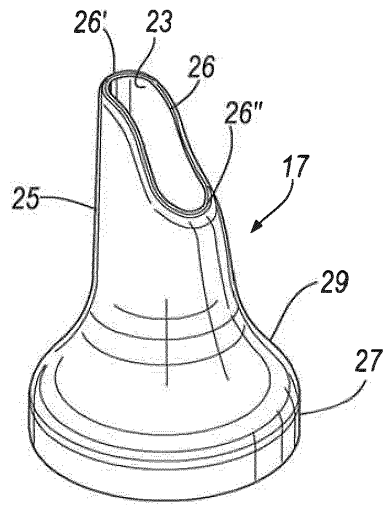


Fig. 7(a)

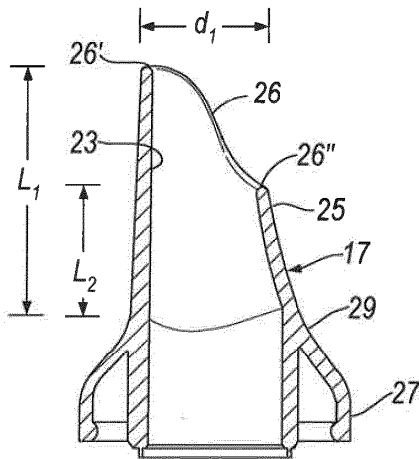


Fig. 7(b)

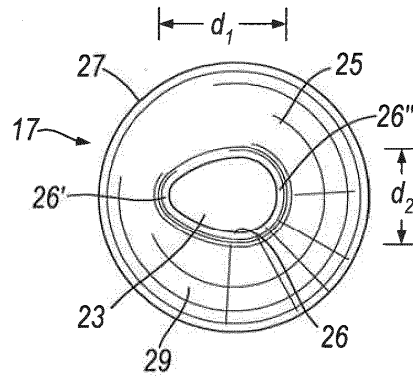


Fig. 7(c)

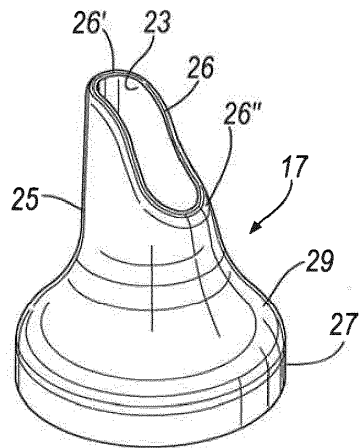


Fig.8(a)

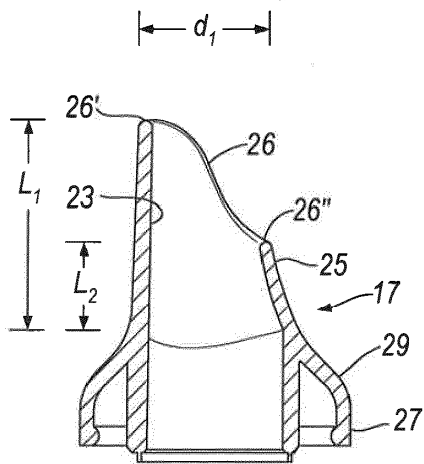


Fig.8(b)

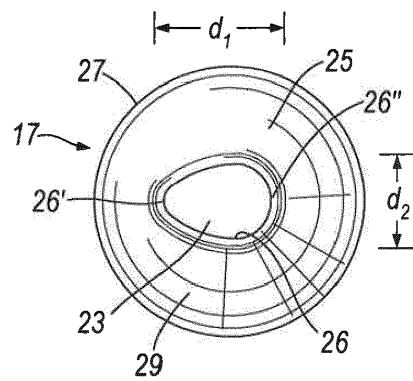


Fig.8(c)

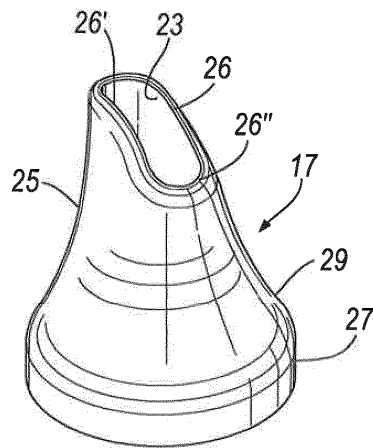


Fig. 9(a)

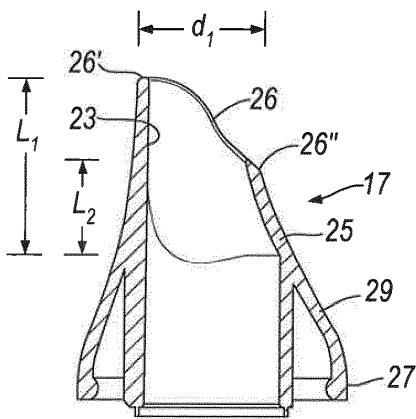


Fig. 9(b)

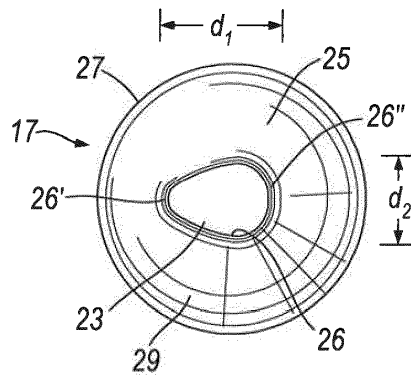


Fig. 9(c)

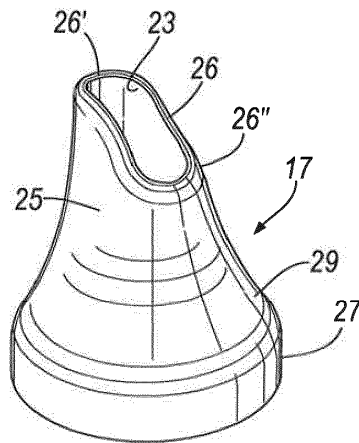


Fig. 10(a)

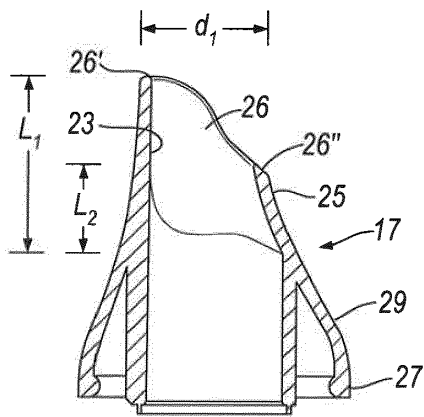


Fig. 10(b)

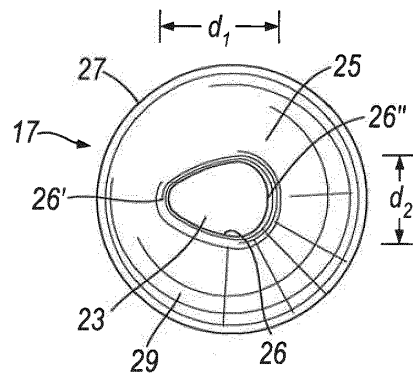


Fig. 10(c)

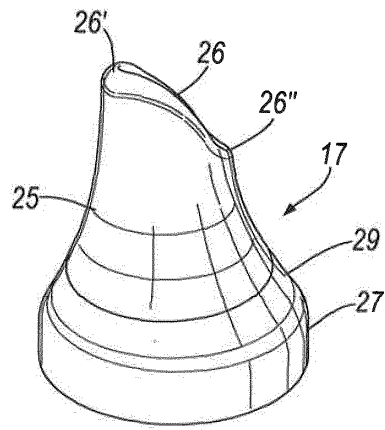


Fig.11(a)

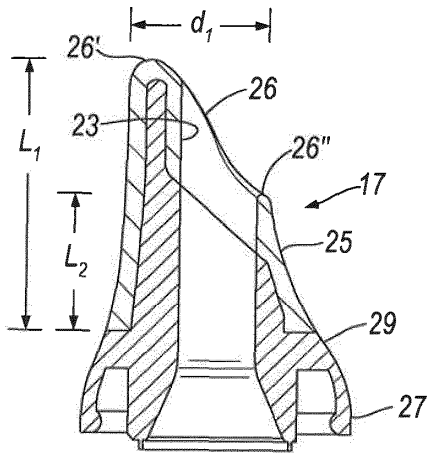


Fig.11(b)

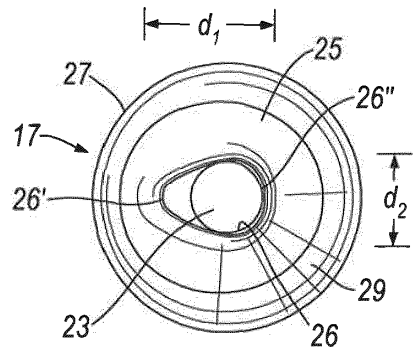


Fig.11(c)

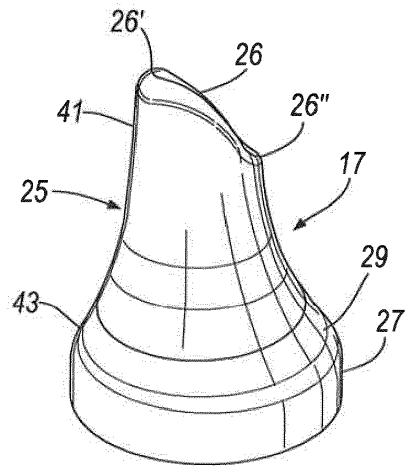


Fig. 12(a)

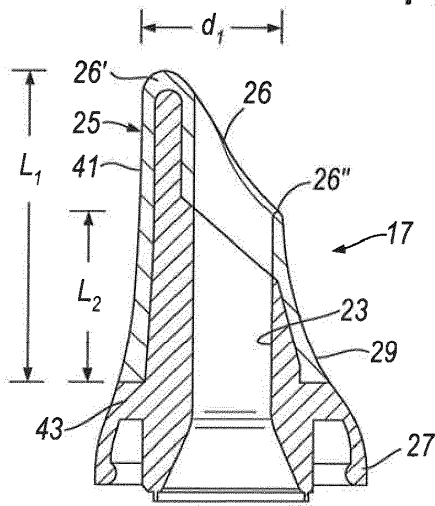


Fig. 12(b)

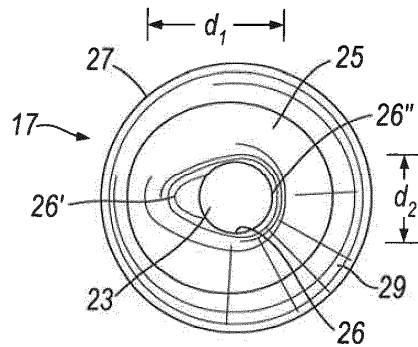


Fig. 12(c)

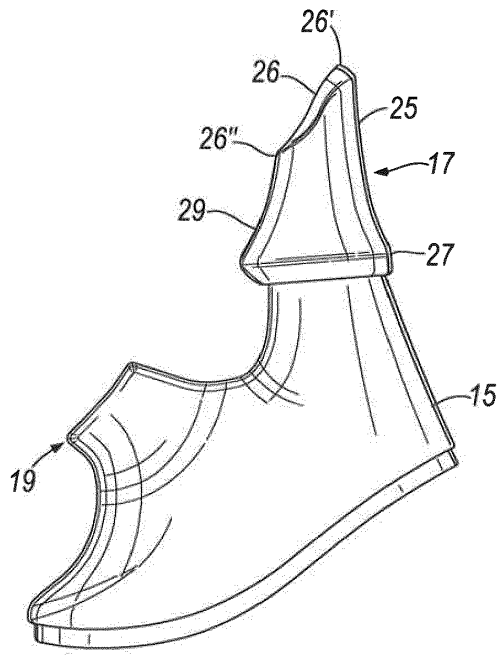


Fig.13(a)

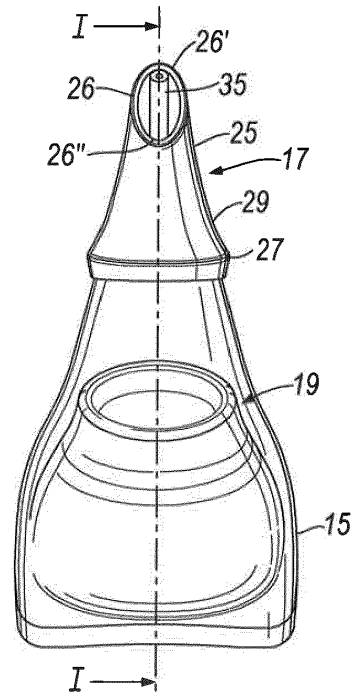


Fig.13(b)

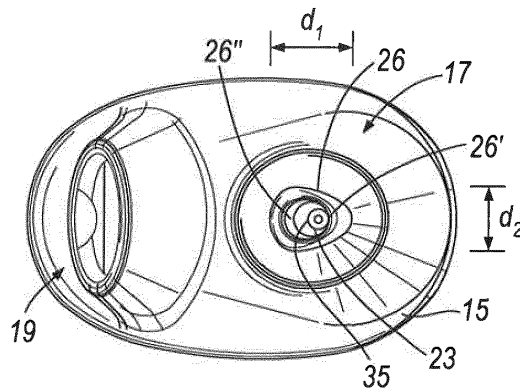


Fig.13(c)

