



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 265 486**

51 Int. Cl.:
A61M 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02701918 .1**

86 Fecha de presentación : **09.01.2002**

87 Número de publicación de la solicitud: **1351735**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **15.10.2003**

54 Título: **Inhalador con membranas frangibles.**

30 Prioridad: **12.01.2001 US 758776**
12.06.2001 US 879517

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.02.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.02.2007

73 Titular/es: **Becton Dickinson and Company**
One Becton Drive
Franklin Lakes, New Jersey 07417-1880, US

72 Inventor/es: **Connelly, Robert, I.;**
Sullivan, Vincent, J.;
Shermer, Charles, D.;
Wills, Anjana, Bhuta y
Pettis, Ronald, J.

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 265 486 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 con membranas frangibles.

Ámbito de la invención

La presente invención se refiere a dispositivos de suministro de medicamentos y, más particularmente, a dispositivos para administrar medicamentos inhalables.

Antecedentes de la invención

Comúnmente se usan inhaladores para suministrar diversos medicamentos a los usuarios a través de la nariz o la boca del usuario. Tales medicamentos incluyen cada vez más los polvos en seco. Pueden exponerse varias consideraciones referentes a la eficacia del suministro, particularmente en el caso de los polvos en seco. Por ejemplo, puede ser importante asegurarse de que se dosifique y se emita la dosis adecuada, que el medicamento se disperse debidamente en el fluido transportador (*por ejemplo*, el gas portador), que el dispositivo de suministro no sea excesivamente propenso los errores del usuario durante su manejo y/o que no se requiera demasiada fuerza de inhalación. Otras consideraciones pueden incluir la complejidad de manejo, la transportabilidad y el tamaño del dispositivo de suministro. Dado que la terapia por inhalación suele requerir numerosas aplicaciones puede ser de importancia particular el coste de aplicar la dosis de medicamento.

El documento US 5.215.221, con el cual está relacionado el preámbulo de la reivindicación 1, describe un dispensador desechable de dosis unitaria que tiene un depósito de producto lleno con un producto en polvo, tal como una antihistamina o un descongestivo. El dispensador comprende además un blíster lobulado que incluye una cámara de gas que está separada del depósito de producto por una obturación rompible. El depósito de producto está conectado a un tubo de suministro que tiene una punta rompible. Cuando se rompe la punta y se aplica presión a la cámara de gas apretando el blíster, se rompe la obturación produciendo un chorro de gas que se descarga desde la cámara de gas hacia el depósito adyacente de producto, fluidificando y dispensando la medicación a través del tubo de suministro. Ha de romperse la punta antes de usarlo.

Un objeto de la presente invención es proporcionar un dispositivo de suministro de medicamentos que sea más fácil de usar.

Sumario de la invención

El dispositivo de suministro de medicamentos de la invención está definido en la reivindicación 1.

Según realizaciones de la presente invención, un dispositivo de suministro de medicamentos para administrar un medicamento a un usuario incluye un depósito del medicamento y un orificio de entrada y un orificio de salida, cada uno de ellos dispuesto adyacente al depósito. Una cámara de gas está dispuesta adyacente al orificio de entrada. El dispositivo incluye un mecanismo compresor accionable para comprimir la cámara de gas hasta al menos una presión preestablecida. Una primera membrana frangible se extiende a través del orificio de entrada y separa el depósito y la cámara de gas. Una segunda membrana frangible se extiende a través del orificio de salida. Cuando el mecanismo compresor está acoplado, al menos una de las primera y segunda membranas es sensible a la presión preestablecida existente en la cámara de gas,

de modo que estalla para dejar que fluya el gas a través del orificio de entrada y del depósito y arrastre el medicamento por el orificio de salida.

El mecanismo compresor puede incluir un blíster compresible que defina la cámara de gas y sea accionable para comprimir la cámara de gas hasta al menos la presión preestablecida. El dispositivo puede incluir: una primera lámina que incluya el blíster compresible conformado en la misma; una segunda lámina que defina el depósito en la misma; y una capa intermedia dispuesta entre las láminas primera y segunda, formando parte de la capa intermedia las primera y segunda membranas.

Según realizaciones adicionales de la presente invención, un dispositivo de suministro de medicamentos para administrar un medicamento a un usuario incluye un depósito del medicamento y un orificio de entrada y un orificio de salida, cada uno de ellos dispuesto adyacente al depósito. El dispositivo incluye un blíster compresible que define una cámara de gas y es accionable para comprimir la cámara de gas hasta al menos una presión preestablecida. Una membrana frangible se extiende a través del orificio de entrada y separa el depósito y la cámara de gas. Cuando se comprime el blíster, la membrana es sensible a la presión preestablecida existente en la cámara de gas, de modo que estalla para dejar que fluya el gas a través del orificio de entrada y del depósito y arrastre el medicamento por el orificio de salida.

Breve descripción de los dibujos

Los dibujos anejos, que se incorporan en y constituyen una parte de la especificación, ilustran realizaciones de la invención y junto con la descripción sirven para explicar los principios de la invención.

La figura 1 es una vista en perspectiva de un dispositivo de suministro, según realizaciones de la presente invención;

la figura 2 es una vista en perspectiva del despiece de un dispensador que forma parte del dispositivo de suministro de la figura 1;

la figura 3 es una vista central en sección transversal del dispensador de la figura 2;

la figura 4 es una vista central en sección transversal del dispensador de la figura 2, en la que el dispensador está en una posición accionada parcialmente;

la figura 5 es una vista en perspectiva de una lámina intermedia de un dispensador según una realización adicional de la presente invención;

la figura 6 es una vista en perspectiva del despiece de un dispensador según una realización adicional de la presente invención;

la figura 7 es una vista central en sección transversal de un dispensador según una realización adicional de la presente invención;

la figura 8 es una vista central en sección transversal del dispensador de la figura 7, en la que está quitada una tapa del mismo;

la figura 9 es una vista central en sección transversal de un dispensador según una realización adicional de la presente invención;

la figura 10 es una vista central en sección transversal de un dispensador según una realización adicional de la presente invención, en la que se muestra el dispensador en una posición accionada parcialmente;

la figura 11 es una vista central en sección transversal de un dispensador según una realización adi-

cional de la presente invención, en la que se muestra el dispensador en una posición accionada parcialmente;

la figura 12 es una vista del alzado lateral de un dispensador según una realización adicional de la presente invención;

la figura 13 es una vista en perspectiva del despiece del dispensador de la figura 12, antes de su montaje;

la figura 14 es una vista en perspectiva de un dispositivo de suministro según una realización adicional de la presente invención, en la que un tubo de suministro del mismo está en una posición plegada;

la figura 15 es una vista en perspectiva del dispositivo de suministro de la figura 14, en la que se muestra el tubo de suministro del mismo en una posición extendida operativa;

la figura 16 es una vista en perspectiva de un dispositivo de suministro según una realización adicional de la presente invención, en la que se muestra un tubo de suministro del mismo en una posición extendida;

la figura 17 es una vista en perspectiva del dispositivo de suministro de la figura 16, en la que se muestra el tubo de suministro del mismo en una posición plegada;

la figura 18 es una vista fragmentaria en perspectiva de un dispositivo de suministro según una realización adicional de la presente invención;

la figura 19 es una vista esquemática en perspectiva de un dispositivo de suministro según una realización adicional de la presente invención; y

la figura 20 es una vista fragmentaria en perspectiva de un dispositivo de suministro según una realización adicional de la presente invención.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

A continuación se describirá más ampliamente la presente invención con referencia a los dibujos anejos, en los que se muestran realizaciones preferidas de la invención. No obstante, esta invención puede realizarse de formas muy diferentes y no debe interpretarse que se limita a las realizaciones expuestas en la presente memoria, estando definido el alcance de la invención en las reivindicaciones adjuntas. Las referencias numéricas iguales indican elementos iguales. En las figuras pueden exagerarse por claridad ciertos componentes y el espesor de algunas capas.

Con referencia a las figuras 1-4 se muestra un dispositivo de suministro de medicamentos por inhalación (101) según realizaciones de la presente invención. El dispositivo de suministro (101) incluye un dispensador (100) y un tubo de suministro (180) (véase la figura 1). El dispensador (100) incluye un mecanismo compresor (110), un volumen de almacenamiento (116) y un tubo difusor (120). El dispensador (100) contiene una cantidad de un medicamento deseado (5) (véase la figura 3) en el volumen de almacenamiento (116). Preferentemente, la cantidad de medicamento corresponde a una sola dosis terapéutica. El medicamento (5) puede ser un medicamento aséptico de polvos en seco.

De modo general y como se trata con mayor detalle más adelante, el medicamento 5 puede suministrarse hacia el conducto respiratorio del usuario, típicamente hacia la boca o la nariz del usuario, colocando el extremo libre del tubo de suministro (180) de modo adyacente a la boca o la nariz del usuario y

accionando el mecanismo compresor (110). De esta manera se impulsa un gas portador (111) a través del volumen de almacenamiento (116), del tubo difusor (120) y del tubo de suministro (180). A medida que fluye el gas portador (111) por el volumen de almacenamiento (116), el medicamento (5) es arrastrado en el gas (111) y es transportado y expulsado con el gas hacia el usuario por el tubo de suministro. Opcionalmente puede suprimirse el tubo de suministro (180), en cuyo caso puede situarse directamente el extremo abierto del tubo difusor (120) de modo adyacente a la boca o la nariz del usuario.

Como puede verse mejor en las figuras 2 y 3, el dispensador (100) incluye una lámina superior (140), una lámina inferior (160) y una lámina intermedia (150). El espesor relativo de la lámina intermedia (150) está exagerado en las figuras 3 y 4 por claridad. La lámina superior tiene un blíster (142) y un conducto en forma de cono (144) conformados en la misma. El blíster (142) y el conducto (144) están rodeados por partes marginales (146A, 146B y 146C) (figuras 2 y 3). La lámina inferior (160) tiene un depósito (166) conformado en la misma y partes marginales (162, 164) que rodean el depósito (166).

Las láminas (140, 150, 160) están configuradas y dispuestas relativamente de modo que la lámina superior (140) se una a la lámina intermedia (150), y con ella a la lámina inferior (160), por las partes marginales (146A y 146C) (véase la figura 2). Aunque se muestra que la lámina intermedia (150) se extiende por toda la longitud del dispensador (100), la lámina intermedia (150) puede acortarse y puede comprender múltiples láminas distintas. Por ejemplo, una de tales láminas puede incluir la membrana (152), como se describe a continuación, y otra lámina distinta puede incluir la membrana (154), como se describe a continuación.

Una parte central (146B) de la lámina superior (140) se lamina sobre la lámina intermedia (150) y recubre el depósito (166). La longitud (D) del depósito (166) es mayor que la longitud (C) de la parte central (146B) de modo que quedan definidas una abertura u orificio de entrada (114) y una abertura u orificio de salida (118) en los lados de la parte central (146B). Los orificios (114 y 118) tienen longitudes (A y B), respectivamente. La lámina intermedia (150) incluye una primera membrana o membrana de entrada (152) (indicada con líneas de trazos en la figura 2) que se extiende completamente a través del orificio (114). La lámina intermedia (150) también incluye una membrana de salida (154) (indicada con líneas de trazos en la figura 2) que se extiende completamente a través del orificio (118). De esta manera, el depósito (166), la membrana de entrada (152), la membrana de salida (154) y la parte central (146B) definen el depósito (166), dentro del cual queda completamente encapsulado el medicamento (5) en el volumen de almacenamiento (116).

El blíster (142) y la parte marginal (162) forman el mecanismo compresor (110) y definen una cámara de gas (112). La cámara de gas (112) está dispuesta inmediatamente adyacente al orificio (114) y está totalmente aislada del volumen de almacenamiento (116) por la membrana de entrada (152). De modo similar, el conducto (144) y la parte marginal (164) forman el tubo difusor (120) y definen un conducto (122) y una abertura de suministro (124). El conducto (122) está dispuesto inmediatamente adyacente al orificio (118)

y está totalmente aislado del volumen de almacenamiento (116) por la membrana de salida (154).

Las láminas superior e inferior (140, 160) preferentemente están termoformadas a partir de un material adecuado polimérico o elastomérico. Más preferentemente, las láminas superior e inferior (140, 160) están formadas por una película colaminada o coextruida que incluye en el exterior de la misma una capa de poli(tereftalato de etileno) (PET) termoformable y en el interior de la misma una capa de polietileno termosellable. La capa intermedia (150) preferentemente está formada por una capa de polietileno. Preferentemente, la capa intermedia (150) tiene un espesor comprendido entre 12,7 y 101,6 micras (½ y 4 milésimas de pulgada) aproximadamente. Preferentemente, la capa intermedia (150) tiene una presión de estallido comprendida entre unos 4,4 y 89,0 Newtons. Preferentemente, la capa intermedia (150) tiene una resistencia a la tracción comprendida entre unos 10 y 50 Mpascales.

La cámara de gas (112) preferentemente tiene un volumen comprendido entre unos 0,2 y 10 mililitros. El gas de la cámara de gas (112) y el gas del volumen de almacenamiento (116) pueden ser gases iguales o diferentes. Estos gases pueden ser aire u otros gases adecuados. Por ejemplo, pueden usarse gases nobles, N₂, Ar o He.

El medicamento (5) puede ser cualquier sustancia que produzca un resultado clínicamente útil. Por "resultado clínicamente útil" se entiende clínicamente adecuado para la prevención o el tratamiento de una enfermedad o un estado mediante la administración de una sustancia. Como ejemplos se incluyen, pero sin limitarse a ellos, el control clínicamente adecuado de los niveles de azúcar en sangre (insulina), el tratamiento clínicamente adecuado de la deficiencia de hormonas (PTH, Hormona del Crecimiento, etc.), la expresión de inmunidad protectora (vacunas), la prevención de la trombosis (heparina o productos derivados), el alivio o la prevención del dolor (antimigrañas, opioides, etc.), el control de infecciones (antibióticos), el control de alergias o el tratamiento clínicamente adecuado de la toxicidad (antitoxinas). Más preferentemente, el medicamento (5) es un polvo en seco que consiste en una sustancia que produce un resultado clínicamente útil. Tales sustancias pueden incorporarse como componentes de mezclas con otros excipientes mediante procesos que son conocidos en la técnica. Tales procesos pueden incluir, pero sin limitarse a ellos, secado de mezclas por congelación seguido por mezcla en seco, deshidratación por aspersión y métodos de procesos supercríticos.

El dispensador (100) (o una serie de dispensadores (100)) puede conformarse sobre una banda de manera similar a la empleada comúnmente para conformar lotes de blísteres. En una banda correspondiente a la lámina superior (140) se termoforman el blíster (142) y el conducto (144), y en una banda correspondiente a la lámina inferior (160) se termoforma el depósito (166). Entre las bandas correspondientes a las láminas (140) y (160) se inserta una banda correspondiente a la lámina intermedia (150). Después se termosellan las bandas correspondientes a las láminas (140, 150 y 160) con la configuración estratificada mostrada en la figura 3 y con el medicamento (5) dispuesto en el depósito (166). Preferentemente, en primer lugar se coloca el medicamento (5) en el depósito (166), después se termosella la banda correspondiente a la lámi-

na (150) sobre la banda correspondiente a la lámina (160) para envasar el medicamento (5) y después se termosella la banda correspondiente a la lámina (140) sobre el lado opuesto de la banda correspondiente a la lámina (150) para formar un dispensador unitario (100). Después se troquela el dispensador (100) o se corta de otro modo del resto de las bandas.

En la inhalación por la nariz, el dispensador (100) preferentemente se usa sin el tubo de suministro (180). En la inhalación por la boca puede montarse el dispensador (100) mediante unas ranuras (184) (figura 1) en la abertura (182B) del tubo de suministro (180). La abertura de suministro (182A) del tubo de suministro (180) se coloca adyacente a la boca del usuario o, alternativamente, la abertura de suministro (124) del tubo difusor (120) se coloca adyacente a la nariz del usuario. Preferentemente, durante su manejo, el dispensador (100) se orienta de modo que el blíster (142) esté en la parte de arriba y el depósito (166) en la de abajo.

A continuación el usuario empieza a inhalar por el tubo de suministro (180) o por el tubo difusor (120). Cuando el usuario esté inhalando, el usuario aplica una fuerza de compresión en el blíster (142) como se indica con las flechas de dirección (L) en la figura 4. Esto puede realizarse de modo eficaz y conveniente apretando u oprimiendo el blíster (142) y la parte marginal (162) entre el dedo pulgar y uno o más dedos del usuario. A medida que el usuario comprime el blíster (142) aumenta la presión interior de la cámara de gas (112), aplicándose de este modo una fuerza creciente sobre la membrana de entrada (152). Cuando se alcance una presión preestablecida en la cámara de gas (112) estallará la membrana de entrada (152), poniéndose la cámara de gas (112) en comunicación de fluido con el volumen de almacenamiento (116). Seguidamente, la membrana de salida (154) queda cargada substancial e inmediatamente con la misma presión y también estalla, poniéndose el volumen de almacenamiento (116) en comunicación de fluido con el conducto (122). Como consecuencia queda establecida una vía continua de circulación desde la cámara de gas (112) hasta la abertura de suministro (124). El gas (111) que estaba originariamente en la cámara de gas (112) se desplaza a gran velocidad por los orificios (114, 118) y por el volumen de almacenamiento (116) de manera que el gas (111) produce un aerosol con el medicamento (5) y se expulsa hacia fuera o se expele del dispensador (100) un penacho (5A) que incluye el medicamento (5), como se muestra en la figura 4. El tubo difusor (120) y/o el tubo de suministro (180) permiten la expansión y la mezcla del penacho y también permiten que disminuya la velocidad del penacho (5A) antes de suministrarlo finalmente al usuario.

Se apreciará que el gas portador (111), que produce un aerosol con el medicamento, puede incluir algo del gas o todo el gas almacenado en el volumen de almacenamiento (116). Además, los dispensadores según la presente invención pueden configurarse de modo que el gas almacenado originariamente en la cámara de gas (112) no forme finalmente parte del penacho (5A), sino de modo que este gas desplace una cantidad de gas aguas abajo que produzca un aerosol con el medicamento (5). Pueden emplearse otros medios distintos al depósito termoformado (166) para contener el medicamento (5) en la vía de circulación del gas. Por ejemplo, el depósito puede conformarse

separadamente en el mecanismo compresor (110) o en el tubo difusor (120).

El dispositivo de suministro (101) y el dispensador (100) aportan varias ventajas. El dispensador (810) es económico de fabricar y puede coincidir con el coste de envasar simplemente una sola dosis del propio medicamento (5). El dispositivo de suministro (101) y el dispensador (100) son fáciles de usar. El dispensador (100) puede suministrar una sola dosis, medida con precisión. Gracias a la disposición del mecanismo compresor (110), el dispensador (100) no requiere un grado elevado de esfuerzo inspiratorio por parte del usuario para aplicar toda la dosis prescrita. El dispensador (100) puede ser desechable, de manera que no se requiera limpiarlo, ni recargarlo.

Las propiedades preferidas de las membranas (152, 154) y las configuraciones y dimensiones del blíster (142) y del depósito (166) dependerán de la cantidad y de las características del medicamento (5), además de las características operativas deseadas. La presión preestablecida debe ser bastante alta para que se genere suficiente velocidad del gas portador para dispensar y desagregar el medicamento (5), produciendo de este modo una nube de medicamento (5) que resulte adecuada para su inhalación y que pueda propulsar substancialmente todo el medicamento (5). Después de la aplicación puede quedar un residuo de medicamento (5) en el depósito 166. Preferentemente, la cantidad del residuo no es mayor del 10% de la cantidad original de medicamento (5). Sin embargo, la presión preestablecida preferentemente es suficientemente baja para que no se precise demasiado esfuerzo por parte del usuario para generar en la cámara de gas (112) la presión preestablecida.

La presión preestablecida del dispensador (100) necesaria para suministrar el medicamento (5) dependerá de la presión de estallido y de la resistencia a la tracción efectivas de una o ambas membranas (152 y 154). El comportamiento del dispensador (100) puede variarse seleccionando y configurando apropiadamente los materiales de las membranas de modo que tengan las presiones de estallido y las resistencias a la tracción efectivas de las membranas (152 y 154).

Para algunas aplicaciones puede ser deseable que ambas membranas (152 y 154) tengan, substancialmente, las mismas presiones efectivas de estallido y/o las mismas resistencias a la tracción efectivas. Esto puede lograrse haciendo las membranas (152 y 154) del mismo material y con las mismas dimensiones.

Para algunas aplicaciones puede ser deseable hacer una de las membranas (152, 154) con mayor presión efectiva de estallido y/o con mayor resistencia efectiva a la tracción que la otra membrana (152, 154). Se ha encontrado que la dosis emitida puede ser más completa (*es decir*, que queda en el depósito (166) menos medicamento residual después de la activación) cuando una de las membranas (152, 154) se rompe a una presión significativamente menor que la presión preestablecida. En particular, en algunas realizaciones se ha encontrado que la dosis residual se reduce substancialmente o se suprime realmente cuando se adapta la membrana de entrada (152) de modo que estalle a una presión menor que la presión requerida para que estalle la membrana de salida (154). Preferentemente, la membrana de entrada (152) se adapta de modo que estalle a una presión comprendida aproximadamente entre el 20 y el 80% de la presión a la que estalla la membrana de salida (154).

Las membranas (152, 154) pueden adaptarse de modo que estallen a presiones distintas mediante la selección apropiada de los respectivos materiales, espesores y/o diversos tamaños de orificios (114, 118). Alternativa o adicionalmente pueden usarse las siguientes características para disponer de presiones de estallido diferenciales. Estas características pueden emplearse individualmente o de modo combinado.

Con referencia a la figura 5, una lámina intermedia (250), como la que se muestra en esta figura, puede sustituirse por la lámina intermedia (150) del dispensador (100). La lámina intermedia (250) incluye una membrana de entrada (252) y una membrana de salida (254) (indicadas por líneas de trazos) equivalentes a las membranas (152 y 154), respectivamente. La lámina intermedia (250) puede conformarse de la misma manera que la lámina intermedia (150) salvo en que la lámina (250) está provista además de estampaciones (252A y 254A) sobre las membranas (252 y 254) para controlar el patrón de rotura de la película. Las estampaciones pueden ser concavidades, deformaciones, zonas estriadas o zonas de espesor reducido realizadas en la película de la lámina (250) y sirven para disponer partes de descarga o posiciones de debilitamiento preferenciales.

Las estampaciones (252A y 254A) pueden tener diseños diferentes (como se muestra) o el mismo diseño. Puede omitirse una de las estampaciones (252A, 254A). En particular, puede omitirse la estampación (254A) para que la membrana (252) tenga una presión efectiva de estallido menor que la de la membrana (254). Un patrón alternativo de estampaciones incluye múltiples puntitos que, tras la aplicación de una presión relativamente baja, estallarán convirtiendo la o las membranas en una malla. Las estampaciones (252A, 254A) pueden conformarse por medios cualesquiera adecuados, por ejemplo mediante estampación mecánica y/o térmica.

Con referencia a la figura 6 se muestra un dispensador (300) según una realización adicional. El dispensador (300) incluye unas láminas superior e inferior (340 y 360) equivalentes a las láminas superior e inferior (140 y 160), respectivamente, y puede construirse de la misma manera que el dispensador (100) salvo en que la lámina intermedia (150) se sustituye por las láminas intermedias (350A y 350B). La lámina (350A) incluye la membrana de entrada (352) (indicada con líneas de trazos) y la lámina (350B) incluye la membrana de salida (354) (indicada con líneas de trazos). Las láminas (350A), (350B) están formadas por películas orientadas. Tal como se usa en la presente memoria, "película orientada" se refiere a una película que se estira en la dirección del flujo durante o después de la extrusión. Preferentemente, las láminas (350A, 350B) están formadas por películas orientadas uniaxialmente.

Preferentemente, las películas de las láminas (350A, 350B) están orientadas con ángulos distintos y, más preferentemente, con un ángulo de unos 90 grados entre sí. Aún más preferentemente, la película de la lámina (350A) (y, por consiguiente, la película de la membrana de entrada (352)) está orientada de manera que se rasgue a lo largo de un eje (P) substancialmente paralelo a la línea de flujo y la película de la lámina (350B) (y, por consiguiente, la película de la membrana de salida (354)) está orientada de manera que se rasgue a lo largo de un eje (R) substancialmente perpendicular a la línea de flujo.

Basándose en un modelado por ordenador, se consigue una administración más constante del medicamento mediante la turbulencia o "rotación" del fluido de suministro en la cámara que contiene el medicamento (5), como se muestra en las figuras 3 y 4. La membrana de entrada (352) y la membrana de salida (354) estallan substancialmente de modo simultáneo. En las realizaciones preferidas, las membranas están formadas por una poliolefina, aún más preferentemente por una película de polietileno, que tiene un espesor comprendido entre 7,62 y 38,1 micras (0,3 y 1,5 milésimas de pulgada) y que tiene una presión de estallido comprendida entre 1,2 y 10 atmósferas, más preferentemente menor de 5 atmósferas o aún más preferentemente entre 1,5 y 4 atmósferas, lo cual puede alcanzarse con facilidad aplastando manualmente el bulbo o blíster (142, 242), etc. Además, basándose en un modelado por ordenador, se consigue la máxima velocidad de suministro del medicamento usando en la salida del dispositivo de suministro sólo una membrana polimérica estallable, lo cual puede realizarse usando un elemento perforador (552 ó 653), como se describe más adelante. Cuando se utiliza un elemento perforador la membrana de entrada puede estar formada por cualquier polímero adecuado, pero preferentemente está formada por una poliolefina, aún más preferentemente polietileno como se ha descrito.

Con referencia a las figuras 7 y 8 se muestra un dispensador (400) según una realización adicional de la presente invención. El dispensador (400) concuerda con el dispensador (100) salvo en que el dispensador (400) está provisto además de un conjunto de tapa terminal (490). El conjunto de tapa terminal (490) incluye una tapa (492) que está montada de modo separable en el tubo difusor (420), como se muestra en la figura 7. Un hilo conector (494) está afianzado a la tapa (492), se extiende a través del conducto (422) y está afianzado a la membrana de salida (454).

Al usarlo, el usuario en primer lugar separa la tapa (492) del tubo difusor (420), rasgando y/o arrancando de este modo toda o parte de la membrana de salida (454), como se muestra en la figura 8. De esta manera queda abierto parcial o totalmente el orificio (418) en el momento de dispensación deseado. A continuación el usuario puede accionar el dispensador (400) de la manera descrita anteriormente en relación con el dispensador (100).

Con referencia a la figura 9 se muestra un dispensador (500) según realizaciones adicionales de la presente invención. El dispensador (500) concuerda con el dispensador (100) salvo en lo que sigue. Un miembro perforador (553) puede moldearse en el interior de o afianzarse de otro modo a la lámina inferior (560) (*por ejemplo*, antes de termosellar las láminas superior, inferior e intermedia). El miembro perforador (553) se extiende dentro del volumen de almacenamiento (116) por debajo de la membrana de entrada (552).

Cuando se oprime el blíster (542), la presión sobre él hace que la membrana de entrada (552) se deforme o abombe hacia abajo, entrando en contacto con el miembro perforador (553). De esta manera, la membrana (552) puede preperforarse o estallar a una presión menor que la presión requerida para que estalle la membrana de salida (554).

Con referencia a la figura 10 se muestra un dispensador (600) según realizaciones adicionales de la presente invención en una posición accionada parcial-

mente. El dispensador (600) concuerda con el dispensador (100) salvo en lo que sigue. Un miembro perforador (653) está moldeado en o afianzado de otro modo a la lámina superior (640) y, más particularmente, dentro del blíster (642). Antes del accionamiento del mecanismo compresor (610), el miembro perforador (653) se extiende hacia abajo en el interior de la cámara de gas (612) y está en una posición suspendida sobre la membrana de entrada (652).

Cuando se oprime el blíster (642), el miembro perforador (653) se desplaza y se pone en contacto con la membrana de entrada (652). De esta manera, la membrana (652) puede preperforarse o estallar a una presión menor que la presión requerida para que estalle la membrana de salida (654).

Con referencia a la figura 11 se muestra un dispensador (700) según realizaciones adicionales en una posición accionada parcialmente. El dispensador (700) concuerda con el dispensador (100) salvo en lo que sigue. La rigidez, la elasticidad y otras características apropiadas de la lámina superior (740), la lámina inferior (760) y la lámina intermedia (750) se seleccionan de modo que, a medida que se oprime el blíster (742) en una dirección (M), las partes de las diversas láminas (740, 750, 760) situadas aguas arriba del orificio de entrada (714) (conjuntamente, la parte del dispensador (703)) se estiran lateralmente en la dirección (N) respecto a las partes de las láminas (740, 750, 760) situadas aguas abajo del orificio de entrada (714) (conjuntamente, la parte del dispensador (705)). Este estiramiento aumenta la longitud (E) del orificio según la dirección (N) (*es decir*, substancialmente a lo largo de la longitud de la línea de flujo) y deforma de este modo la membrana de entrada (752). Tal deformación provoca una falta de uniformidad en la membrana de entrada (752) y da lugar a concentraciones de esfuerzos. De esta manera, la membrana de entrada (752) puede estallar a una presión menor que la presión requerida para que estalle la membrana de salida (754).

Con referencia a las figuras 12 y 13 se muestra un dispensador (800) según realizaciones adicionales de la presente invención. El dispensador (800) tiene una lámina superior (840), una lámina intermedia (850) y una lámina inferior (860) equivalentes a las láminas (140, 150 y 160), respectivamente, salvo en lo que sigue.

La lámina superior (840) y la lámina inferior (860) están conformadas integralmente formando un miembro en concha de almeja (810) y están unidas de modo pivotante por partes de bisagra (812). Unos conductos difusores con forma de cono (844A y 844B) están conformados en las láminas (840 y 860), respectivamente. Para montar el dispensador (800) se doblan o pivotan las láminas (840, 860) alrededor de las bisagras (812) situando entre aquéllas la lámina (850). Los conductos (844A, 844B) se combinan formando un tubo difusor cónico alargado (820). Opcionalmente, el conducto (844B) puede sustituirse por una parte plana como la del dispensador (100).

El dispensador (800) tiene un blíster (842) con una forma general de acordeón o fuelle. El blíster (842) tiene paredes anulares (842A) que se extienden verticalmente en general y paredes anulares redondeadas de unión (842B). Las paredes (842A) preferentemente son substancialmente concéntricas entre sí y con las paredes (842B). El blíster (842) está ahusado de manera que los diámetros de las paredes (842A, 842B)

disminuyen incrementalmente hacia el extremo superior del blíster (842).

Cuando se oprime el blíster (842), las paredes (842) tienden a guiar el blíster (842) en una dirección vertical V que preferentemente es colineal con el eje central común de las paredes (842A, 842B). Las paredes redondeadas (842B) permiten aplastar el blíster (842) fácilmente contra los segmentos subyacentes. La forma telescópica del blíster (842) evita que el blíster se bloquee a medida que se oprime.

Con referencia a las figuras 14 y 15 se muestra un dispositivo de suministro (901) según realizaciones adicionales de la presente invención. El dispositivo de suministro (901) incluye un tubo de suministro (980) y un dispensador (900) equivalente al dispensador (100). El tubo de suministro (980) se configura y se forma con un material adecuado de modo que el tubo de suministro (980) sea plegable. Los materiales adecuados pueden incluir poliestireno, poli(cloruro de vinilo) (PVC), polipropileno, polietileno, poliéster o ABS. El tubo de suministro (980) puede mantenerse en una posición plegada, como se muestra en la figura 14, de manera que las partes (986A y 986B) del tubo de suministro (980) estén unidas por un pliegue (981). Esta posición puede ser particularmente ventajosa para guardar el dispositivo de suministro (901). Cuando el usuario quiera administrar una dosis con el dispensador 900, el usuario puede desdoblar la parte (986B) alrededor del pliegue (981) para extender el tubo de suministro (980) hasta la posición de suministro, como se muestra en la figura 15.

Con referencia a las figuras 16 y 17 se muestra un dispositivo de suministro (1001) según realizaciones adicionales de la presente invención. El dispositivo de suministro (1001) incluye un dispensador (1000) equivalente al dispensador (100). El dispositivo de suministro (1001) incluye además un tubo de suministro (1080). El tubo de suministro (1080) incluye una pluralidad de segmentos telescópicos (1086A, 1086B, 1086C). Para guardarlo, el tubo de suministro (1080) puede encajarse o comprimirse de manera deslizable, como se muestra en la figura 17. El tubo de suministro (1080) puede volver a extenderse posteriormente, como se muestra en la figura 16, para utilizarlo.

Con referencia a la figura 18 se muestra un dispositivo de suministro (1101) según realizaciones adicionales de la presente invención. El dispositivo de suministro (1101) incluye un dispensador (1100) equivalente al dispensador (100). El dispositivo de suministro (1101) incluye además un tubo de suministro (1180). El tubo de suministro (1180) concuerda con el tubo de suministro (180) salvo en que una pluralidad de deflectores (1188A y 1188B) están afianzados a la superficie interna (1181) del tubo de suministro (1180) y se extienden interior y radialmente desde ella. Los deflectores (1188A, 1188B) preferentemente se moldean integralmente dentro del tubo de suministro (1180). Los deflectores (1188A) y los deflec-

tores (1188B) se extienden desde lados opuestos del tubo de suministro (1180) y están dispuestos de manera alterna secuencialmente. Los deflectores (1188A, 1188B) pueden servir para reducir la velocidad del penacho de medicamento procedente del dispensador (1100). Los deflectores (1188A, 1188B) también pueden servir para desagregar el medicamento y también para producir una turbulencia adicional en la corriente del gas portador, de manera que facilite la mezcla del medicamento con la corriente del gas portador.

Con referencia a la figura 19 se muestra un dispositivo de suministro (1201) según realizaciones adicionales de la presente invención. El dispositivo de suministro (1201) incluye un dispensador (1200) equivalente al dispensador (100). El dispositivo de suministro (1201) incluye además un tubo de suministro (1280). Un nervio helicoidal (1287) está afianzado a y se extiende radialmente hacia el interior desde la superficie interna (1281) del tubo de suministro (1280). El nervio puede moldearse integralmente con el tubo de suministro (1280). El nervio helicoidal (1287) se prolonga al menos parte de la longitud de la pared interior del tubo de suministro (1280). Preferentemente, el nervio (1287) tiene una altura radial comprendida aproximadamente entre 1/5 y 4/5 del diámetro del tubo de salida. El nervio helicoidal (1287) puede servir para las funciones tratadas más arriba en relación con los deflectores (1188A, 1188B).

Con referencia a la figura 20 se muestra un dispositivo de suministro (1301) según realizaciones adicionales de la presente invención. El dispositivo de suministro (1301) incluye un dispensador (1300) equivalente al dispensador (100), por ejemplo. El dispositivo de suministro (1301) incluye además un tubo de suministro (1380) que concuerda con el tubo de suministro (180) salvo en lo que sigue. Una malla o filtro (1389) está situado en y afianzado a la superficie interna (1381) del tubo de suministro (1380). Preferentemente, el filtro (1389) se extiende a través de toda la anchura del tubo de suministro (1380). El tamaño de malla del filtro (1389) dependerá del tamaño óptimo de las partículas del polvo a administrar. El filtro (1389) preferentemente está formado por un material plástico. El filtro (1389) puede servir para las funciones tratadas más arriba en relación con los deflectores (1188A, 1188B).

En una alternativa adicional, unos deflectores equivalentes a los deflectores (1188A, 1188B) pueden estar afianzados a y extenderse radialmente hacia el interior desde la pared interior o la abertura de suministro (124) del tubo difusor (120), por ejemplo. De modo similar, un nervio helicoidal equivalente al nervio helicoidal (1287) puede estar dispuesto en el tubo difusor (120), por ejemplo. Asimismo, como alternativa adicional, un filtro equivalente al filtro (1389) puede estar montado en el tubo difusor (120) o en el orificio (124).

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo (101, 901, 1001, 1101, 1201, 1301) de suministro de medicamentos para administrar un medicamento (5) a un usuario, comprendiendo dicho dispositivo:

a) un depósito (166, 866) del medicamento;

b) un orificio de entrada (114, 714) y un orificio de salida (118, 418), cada uno de ellos dispuesto adyacente a dicho depósito (166, 866);

c) una cámara de gas (112, 612) dispuesta adyacente a dicho orificio de entrada (114, 714);

d) un mecanismo compresor (110, 610) accionable para comprimir dicha cámara de gas (112, 612) hasta al menos una presión preestablecida;

e) una primera membrana frangible (152, 252, 352, 552, 652, 752) que se extiende a través de dicho orificio de entrada (114, 714) y que separa dicho depósito (166, 866) y dicha cámara de gas (112, 612);

caracterizado por

f) una segunda membrana frangible (154, 254, 354, 454, 554, 654, 754) que se extiende a través de dicho orificio de salida (118, 418);

g) en el que, cuando se acciona dicho mecanismo compresor (110, 610), al menos una de dichas primera y segunda membranas es sensible a dicha presión preestablecida existente en dicha cámara de gas (112, 612) de modo que estalla para dejar que fluya el gas (111) a través de dicho orificio de entrada (114, 714) y de dicho depósito (166, 866) y arrastre el medicamento (5) por dicho orificio de salida (118, 418).

2. El dispositivo de suministro de medicamentos (101, 901, 1001, 1101, 1201, 1301) de la reivindicación 1, en el que cada una de dichas primera y segunda membranas (152, 154, 252, 254, 352, 354, 454, 552, 554, 652, 654, 752, 754) es sensible a dicha presión preestablecida existente en dicha cámara de gas (112, 612) de modo que estalla.

3. El dispositivo de suministro de medicamentos (101, 901, 1001, 1101, 1201, 1301) de la reivindicación 1, en el que dicho dispositivo de suministro de medicamentos está configurado de modo que dicha primera membrana (152, 252, 352, 552, 652, 752) se rompe cuando en dicha cámara de gas (112, 612) existe una presión menor que dicha presión preestablecida y cuando se acciona dicho mecanismo compresor (110, 610), siendo dicha segunda membrana (154, 254, 354, 454, 554, 654, 754) sensible a dicha presión preestablecida existente en dicha cámara de gas (112, 612) de modo que estalla.

4. El dispositivo de suministro de medicamentos (101, 901, 1001, 1101, 1201, 1301) de la reivindicación 1, que incluye un tubo difusor (120, 420, 820) dispuesto adyacente a dicho orificio de salida (118, 418) y que define una abertura de suministro (182A) opuesta a dicho orificio de salida (118, 418).

5. El dispositivo de suministro de medicamentos (1101, 1201, 1301) de la reivindicación 4, que incluye al menos una estructura de impacto (1188A, 1188B; 1287; 1389) dispuesta entre dicho depósito (166) y dicha abertura de suministro (182A).

6. El dispositivo de suministro de medicamentos (1101) de la reivindicación 5, en el que dicha estructura de impacto incluye un deflector (1188A, 1188B).

7. El dispositivo de suministro de medicamentos (1301) de la reivindicación 5, en el que dicha estructura de impacto incluye un filtro (1389).

8. El dispositivo de suministro de medicamentos

(101, 901, 1001, 1101, 1201, 1301) de la reivindicación 1, que incluye una estampación de debilitamiento (252A, 254A) conformada en al menos una de dichas membranas primera y segunda (252, 254).

9. El dispositivo de suministro de medicamentos (101, 901, 1001, 1101, 1201, 1301) de la reivindicación 1, en el que al menos una de dichas membranas primera y segunda (352, 354) es una película orientada.

10. El dispositivo de suministro de medicamentos (101, 901, 1001, 1101, 1201, 1301) de la reivindicación 9, en el que cada una de dichas membranas primera y segunda (352, 354) es una película orientada y dichas membranas primera y segunda (352, 354) están orientadas con ángulos distintos.

11. El dispositivo de suministro de medicamentos (101, 901, 1001, 1101, 1201, 1301) de la reivindicación 1, que incluye una tapa terminal separable (492) configurada de modo que se rompa al menos una (454) de dichas membranas primera y segunda al quitar dicha tapa terminal (492) de dicho dispositivo de suministro de medicamentos.

12. El dispositivo de suministro de medicamentos (101, 901, 1001, 1101, 1201, 1301) de la reivindicación 1, que incluye un miembro perforador (553, 653) que actúa de modo que acopla con y rasga dicha primera membrana (552, 652) cuando se acciona dicho mecanismo compresor (110, 610).

13. El dispositivo de suministro de medicamentos (101, 901, 1001, 1101, 1201, 1301) de la reivindicación 12, en el que dicho miembro perforador (553) está configurado de modo que acopla con dicha primera membrana (552) sobre una superficie de dicha primera membrana (552) que mira a dicho depósito (166).

14. El dispositivo de suministro de medicamentos (101, 901, 1001, 1101, 1201, 1301) de la reivindicación 12, en el que dicho miembro perforador (653) está configurado de modo que acopla con dicha primera membrana (652) sobre una superficie de dicha primera membrana (652) que mira a dicha cámara de gas (612).

15. El dispositivo de suministro de medicamentos (101, 901, 1001, 1101, 1201, 1301) de la reivindicación 1, en el que dicha al menos una de dichas membranas primera y segunda (152, 154) tiene una presión de estallido comprendida entre unos 4,4 y 89,0 Newtons.

16. El dispositivo de suministro de medicamentos (101, 901, 1001, 1101, 1201, 1301) de la reivindicación 1, en el que dicha al menos una de dichas membranas primera y segunda (152, 154) tiene una resistencia a la tracción comprendida entre unos 10 y 50 Mpascales.

17. El dispositivo de suministro de medicamentos (101, 901, 1001, 1101, 1201, 1301) de la reivindicación 1, que incluye un tubo de suministro (180, 980, 1080, 1180, 1280, 1380) que comunica con dicha segunda membrana (154, 254, 354).

18. El dispositivo de suministro de medicamentos (901) de la reivindicación 17, en el que dicho tubo de suministro (980) es plegable.

19. El dispositivo de suministro de medicamentos (1001) de la reivindicación 17, en el que dicho tubo de suministro (1080) incluye una pluralidad de partes telescópicas (1086A, 1086B, 1086C).

20. El dispositivo de suministro de medicamentos (1101) de la reivindicación 17, en el que dicho tubo

de suministro (1180) incluye una superficie interna (1181) y al menos un deflector (1188A, 1188B) que se extiende radialmente hacia el interior desde dicha superficie interna (1181).

21. El dispositivo de suministro de medicamentos (1201) de la reivindicación 17, en el que dicho tubo de suministro (1280) incluye una superficie interna (1281) y al menos un nervio helicoidal (1287) que se extiende hacia el interior desde dicha superficie interna (1281).

22. El dispositivo de suministro de medicamentos (1301) de la reivindicación 17, en el que dicho tubo de suministro (1380) incluye un filtro (1389) montado en el mismo.

23. El dispositivo de suministro de medicamentos (101, 901, 1001, 1101, 1201, 1301) de la reivindicación 1, que incluye un medicamento (5) dispuesto en dicho depósito (166).

24. El dispositivo de suministro de medicamentos (101, 901, 1001, 1101, 1201, 1301) de la reivindicación 23, en el que dicho medicamento (5) es un polvo en seco.

25. El dispositivo de suministro de medicamentos (101, 901, 1001, 1101, 1201, 1301) de la reivindicación 1, en el que dicho mecanismo compresor (110, 610) incluye un blíster compresible (142, 542, 642, 742, 842) que define dicha cámara de gas (112, 612) y es accionable para comprimir dicha cámara de gas (112, 612) hasta al menos dicha presión preestablecida.

26. El dispositivo de suministro de medicamentos (101, 901, 1001, 1101, 1201, 1301) de la reivindicación 25, que comprende:

a) una primera lámina (140, 340, 640, 740), que incluye dicho blíster compresible (142, 542, 642, 742, 842) conformado en la misma;

b) una segunda lámina (160, 360, 560, 760) que define dicho depósito (166, 866) en la misma; y

c) una capa intermedia (150, 250, 350A, 350B, 750) dispuesta entre dichas láminas primera y segunda, formando dichas membranas primera y segunda (152, 154, 252, 254, 352, 354, 454, 552, 554, 652, 654, 752, 754) parte de dicha capa intermedia.

27. El dispositivo de suministro de medicamentos (101, 901, 1001, 1101, 1201, 1301) de la reivindicación 26, en el que cada una de dichas láminas primera y segunda (140, 160, 340, 360, 560, 640, 740, 760) está termoformada.

28. El dispositivo de suministro de medicamentos (101, 901, 1001, 1101, 1201, 1301) de la reivindicación 26, que incluye un tubo difusor (120, 420, 820) que forma parte integrante de al menos una de dichas láminas primera y segunda (140, 160, 340, 360, 560, 640, 740, 760), estando dicho tubo difusor (120, 420, 820) dispuesto adyacente a dicho orificio de salida (118, 418) y de modo que define una abertura de suministro (182A) opuesta a dicho orificio de salida (118, 418).

29. El dispositivo de suministro de medicamentos (101, 901, 1001, 1101, 1201, 1301) de la reivindi-

cación 25, que incluye un miembro perforador (653) afianzado a dicho blíster (642) y dispuesto en dicha cámara de gas (612), en el que, cuando se comprime dicho blíster (642), dicho miembro perforador (653) acopla con dicha primera membrana (652).

30. El dispositivo de suministro de medicamentos (101, 901, 1001, 1101, 1201, 1301) de la reivindicación 25, en el que, cuando se comprime dicho blíster (742), aumenta el tamaño de dicho orificio de entrada (714) al deformarse dicha primera membrana (752).

31. El dispositivo de suministro de medicamentos (101, 901, 1001, 1101, 1201, 1301) de la reivindicación 25, en el que dicho blíster (142, 542, 642, 742, 842) es de fuelle.

32. El dispositivo de suministro de medicamentos (101, 901, 1001, 1101, 1201, 1301) de la reivindicación 25, en el que dicha cámara de gas (112, 612) tiene un volumen comprendido entre unos 0,2 y 10 mililitros.

33. El dispositivo de suministro de medicamentos (101, 901, 1001, 1101, 1201, 1301) definido en la reivindicación 1, en el que dichas membranas frangibles (152, 154, 252, 254, 352, 354, 454, 552, 554, 652, 654, 752, 754) están formadas por poliuretano que tiene un espesor comprendido entre 12,7 y 101,6 micras (0,5 y 4 milésimas de pulgada).

34. El dispositivo de suministro de medicamentos (101, 901, 1001, 1101, 1201, 1301) definido en la reivindicación 1, en el que cada una de dichas membranas frangibles (352, 354) es una película de polietileno orientado uniaxialmente.

35. El dispositivo de suministro de medicamentos (101, 901, 1001, 1101, 1201, 1301) definido en la reivindicación 1, en el que cada una de dichas membranas frangibles (152, 154, 252, 254, 352, 354, 454, 552, 554, 652, 654, 752, 754) comprende una película polimérica delgada y estallable que tiene un espesor comprendido entre 12,7 y 101,6 micras (0,5 y 4 milésimas de pulgada), de modo que la presión preestablecida aplicada en dicho orificio de entrada (114, 714) hace que estallen substancial y simultáneamente dicha membrana frangible (152, 252, 352, 552, 652, 752) que obtura dicho orificio de entrada (114, 714) y dicha membrana frangible (154, 254, 354, 454, 554, 654, 754) que obtura dicho orificio de salida (118, 418).

36. El dispositivo de suministro de medicamentos (101, 901, 1001, 1101, 1201, 1301) definido en la reivindicación 1, en el que dicha primera membrana frangible (352) y dicha segunda membrana frangible (354) están formadas por películas de poliuretano orientado uniaxialmente que están orientadas con ángulos distintos.

37. El dispositivo de suministro de medicamentos (101, 901, 1001, 1101, 1201, 1301) definido en la reivindicación 36, en el que dicha primera membrana frangible (352) y dicha segunda membrana frangible (354) son películas de poliuretano orientado uniaxialmente que están orientadas entre sí a 90 grados aproximadamente.

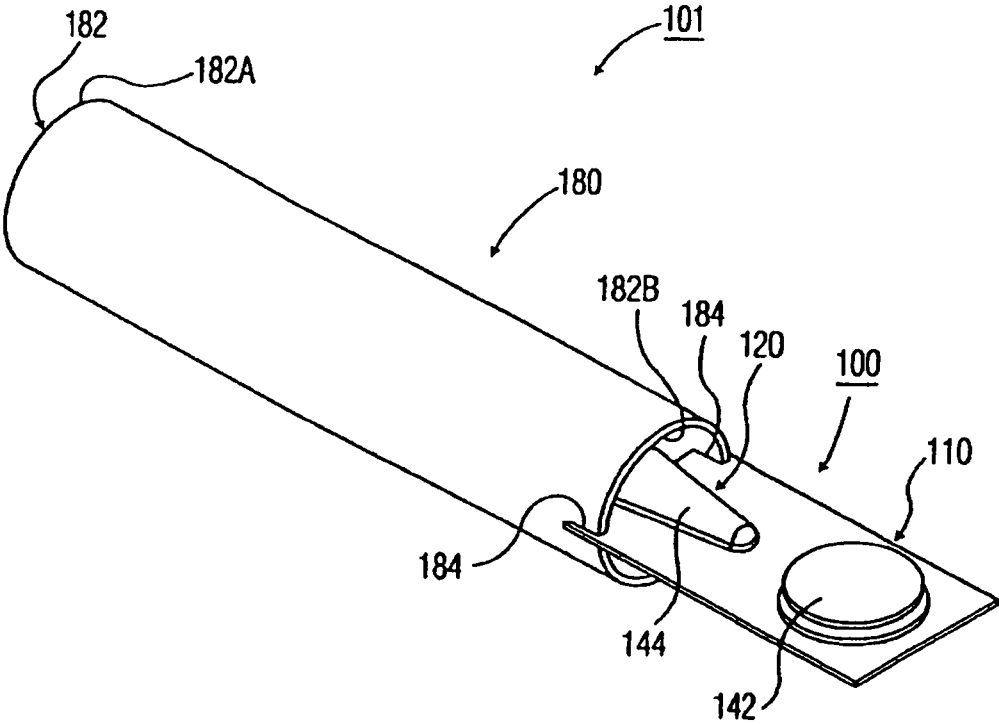


FIG. 1

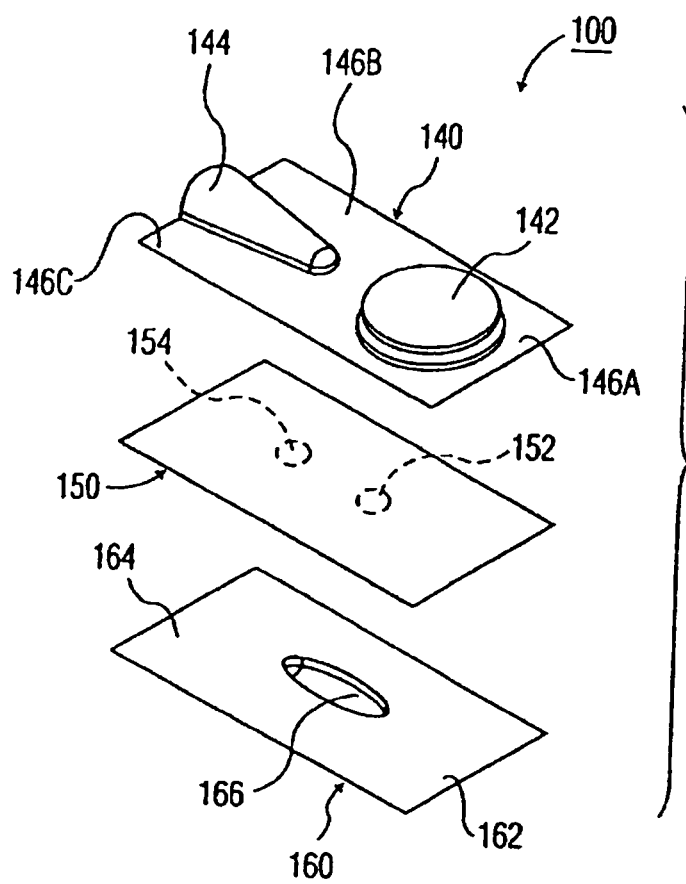


FIG. 2

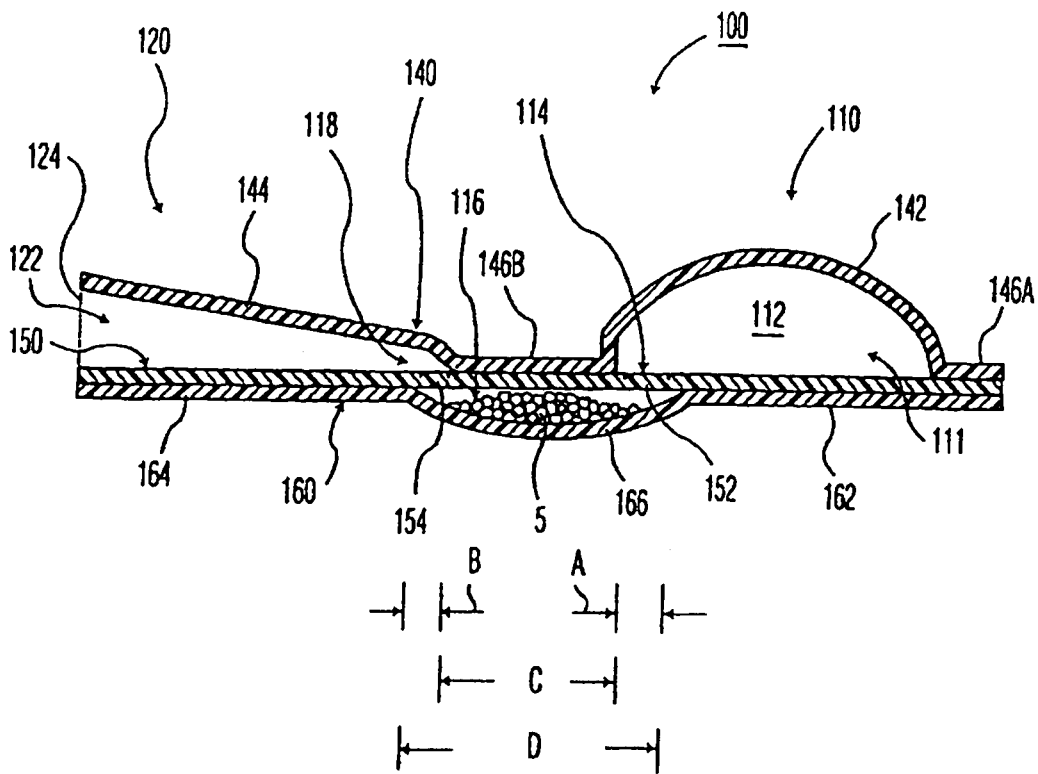


FIG. 3

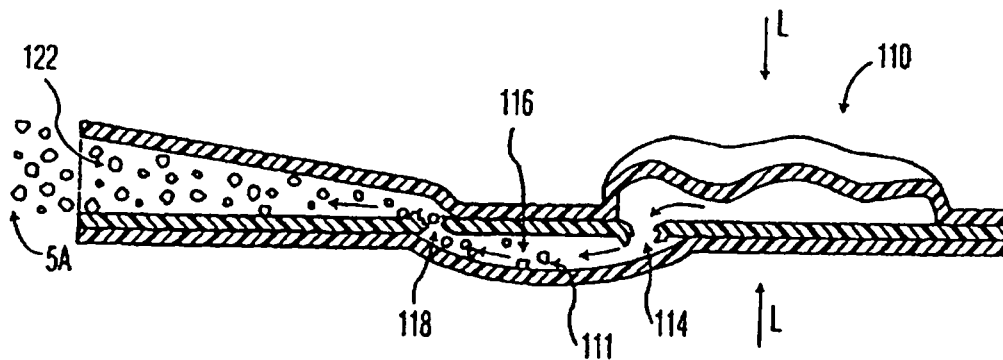


FIG. 4

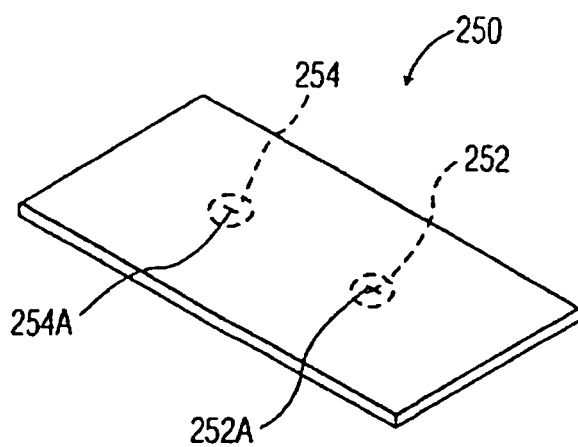


FIG. 5

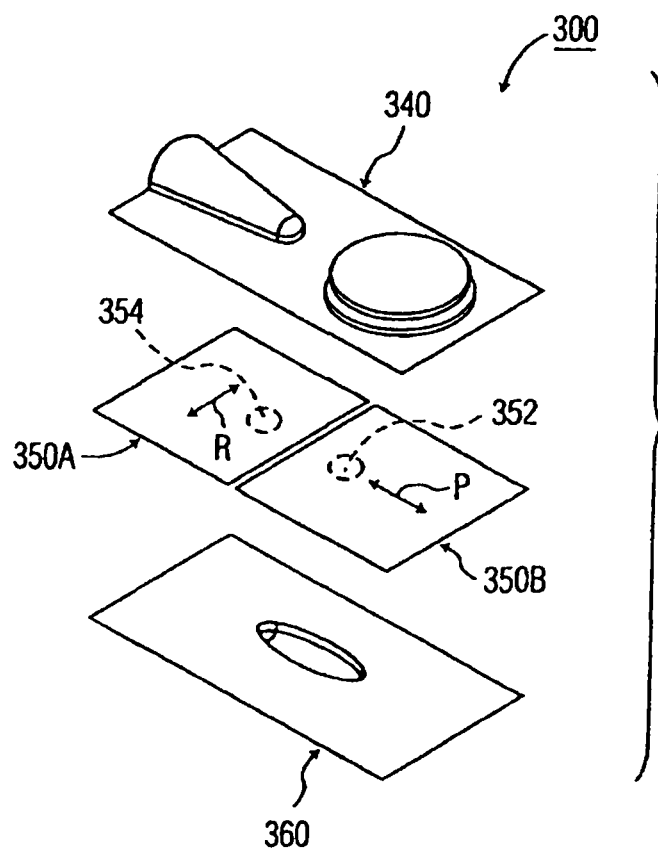


FIG. 6

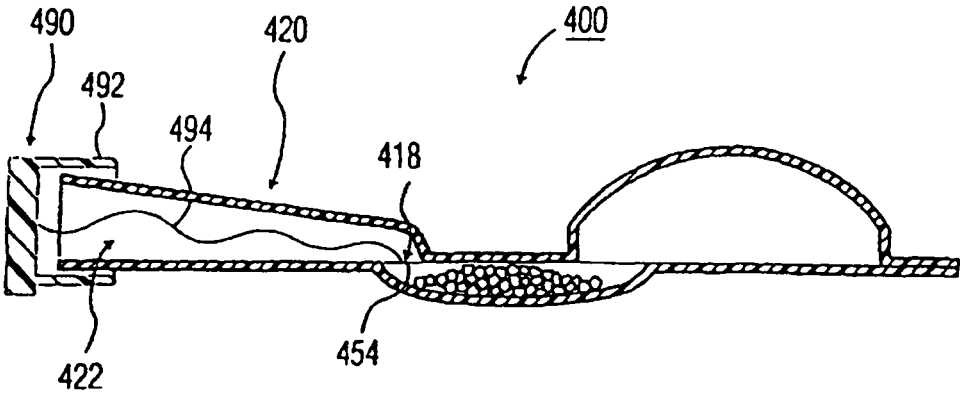


FIG. 7

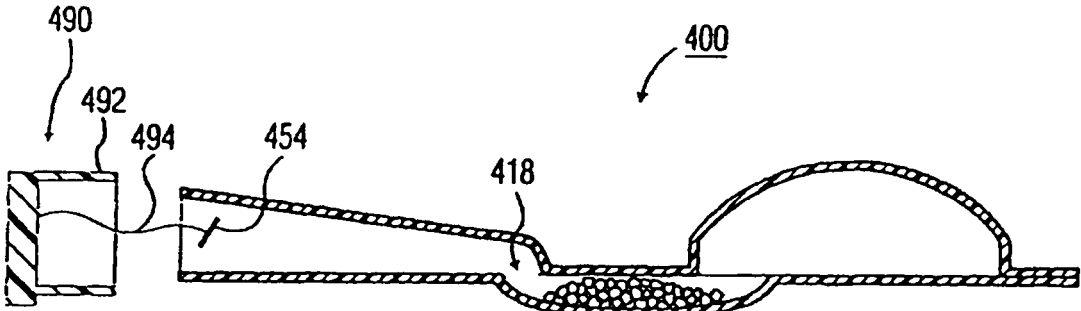


FIG. 8

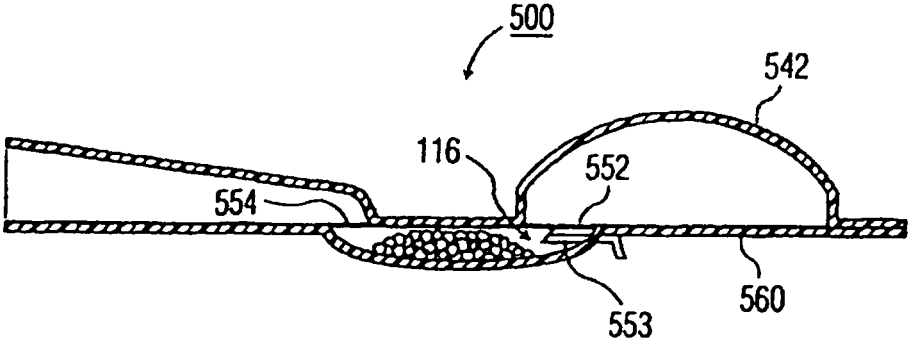


FIG. 9

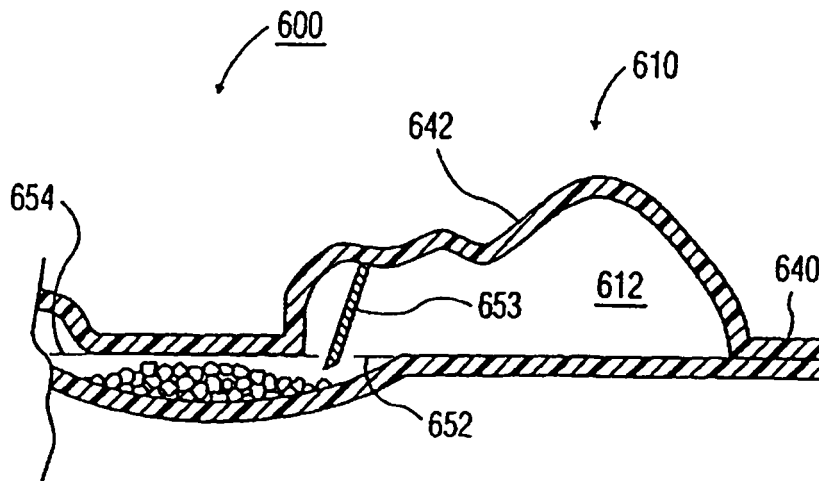


FIG. 10

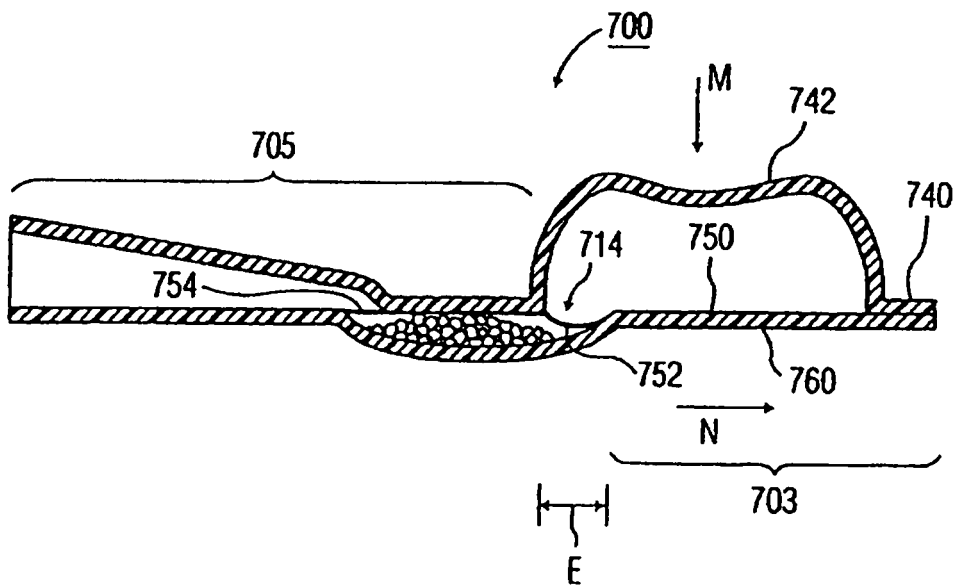


FIG. 11

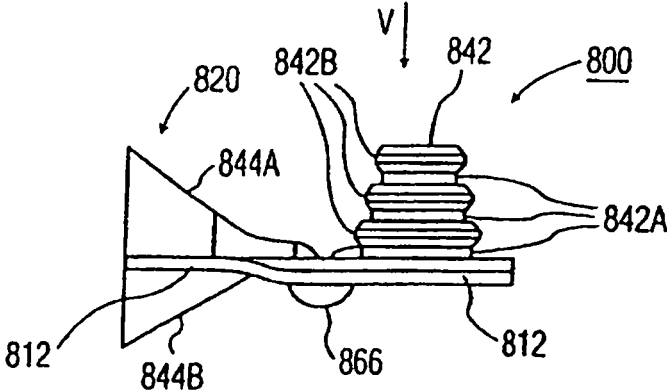


FIG. 12

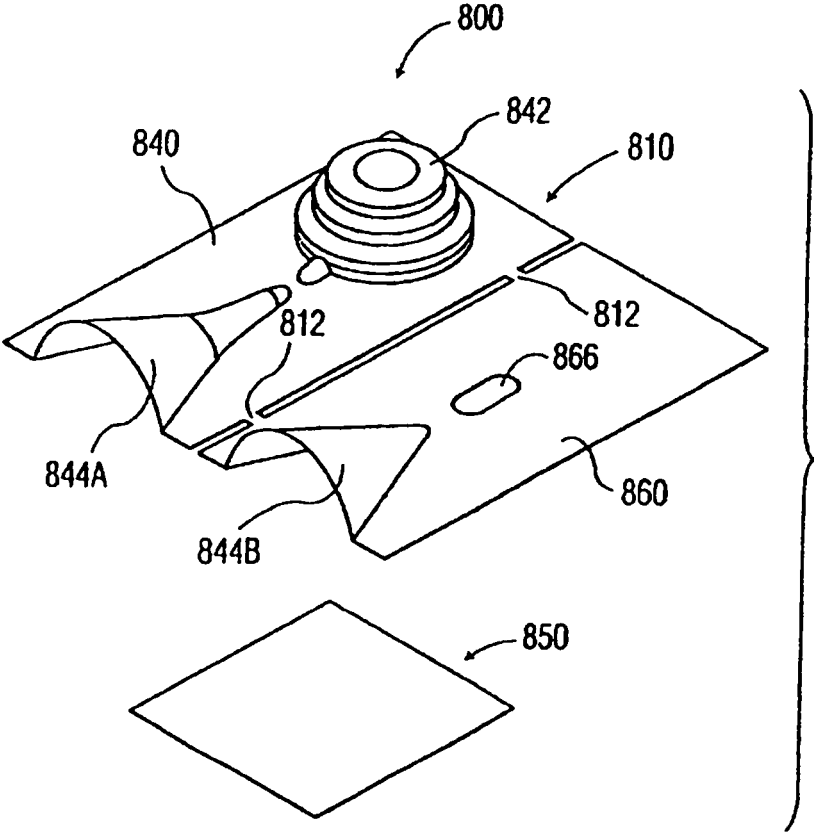


FIG. 13

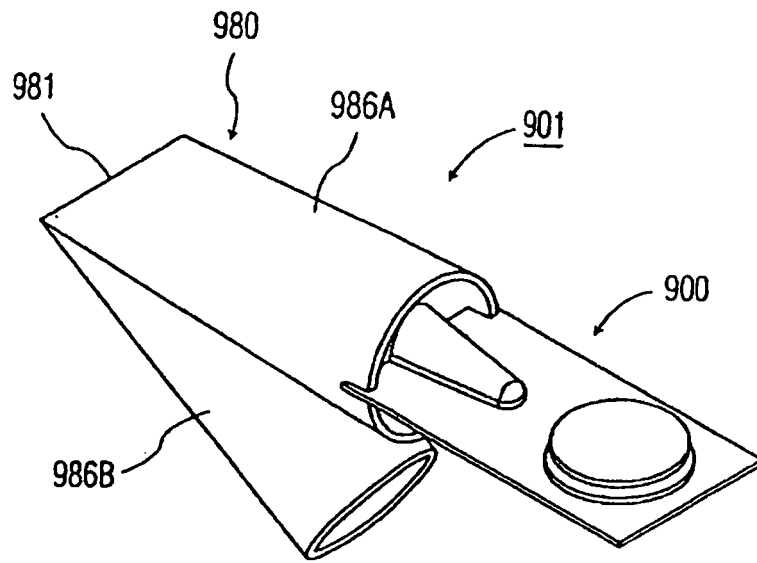


FIG. 14

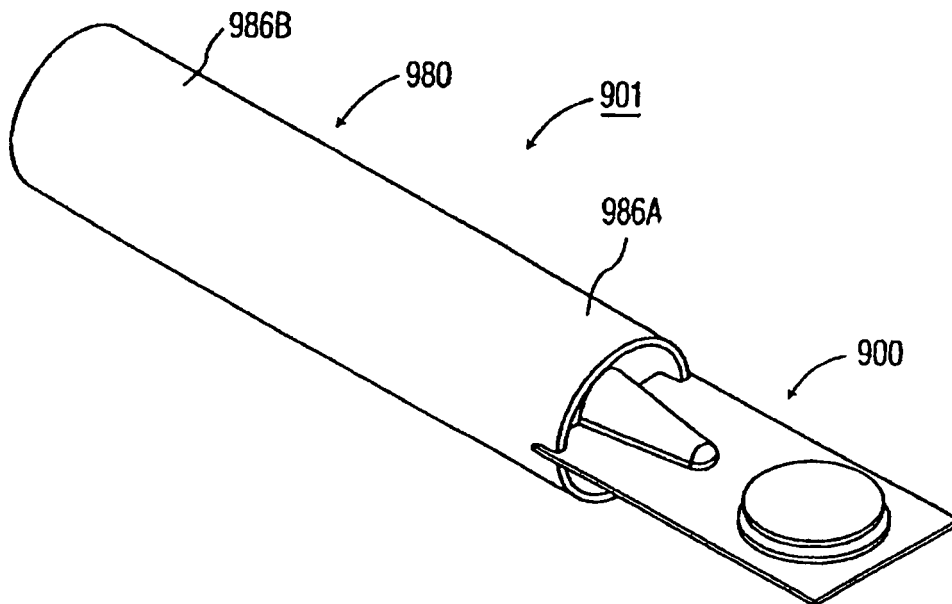


FIG. 15

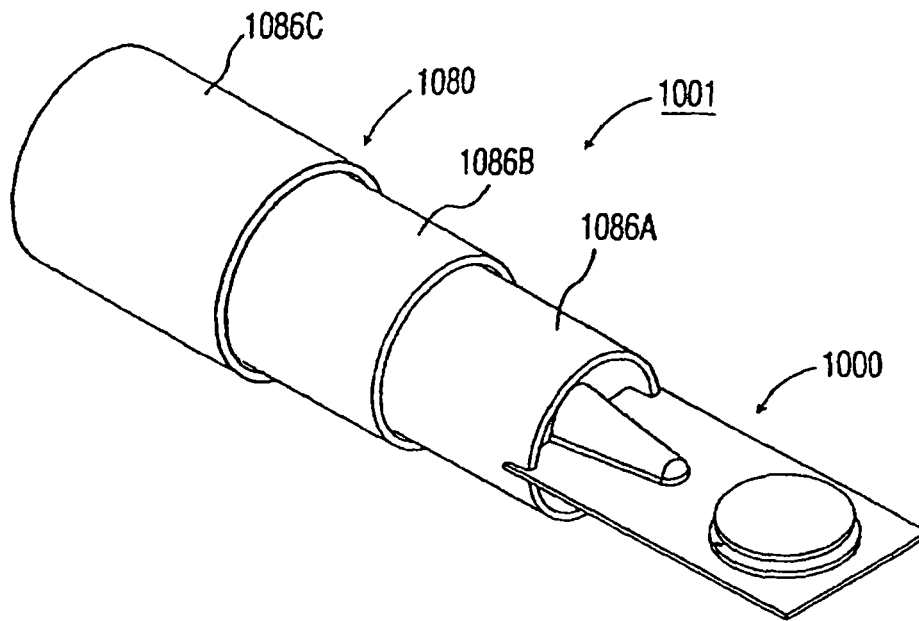


FIG. 16

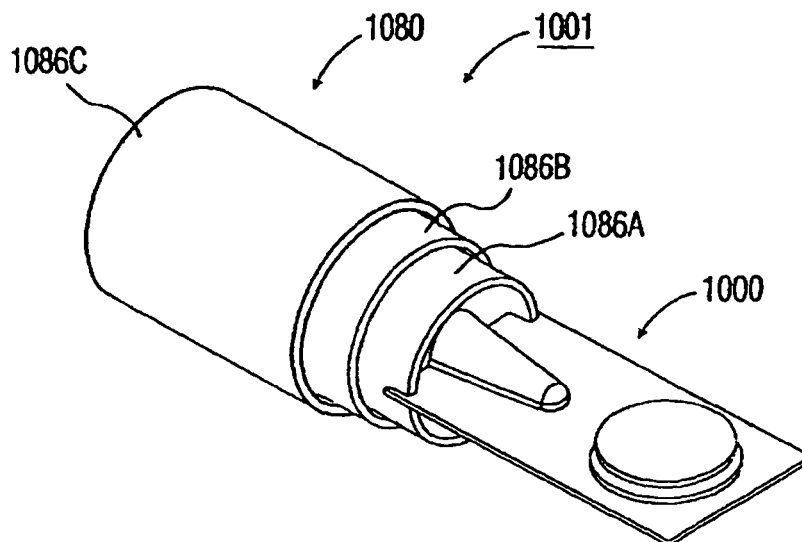


FIG. 17

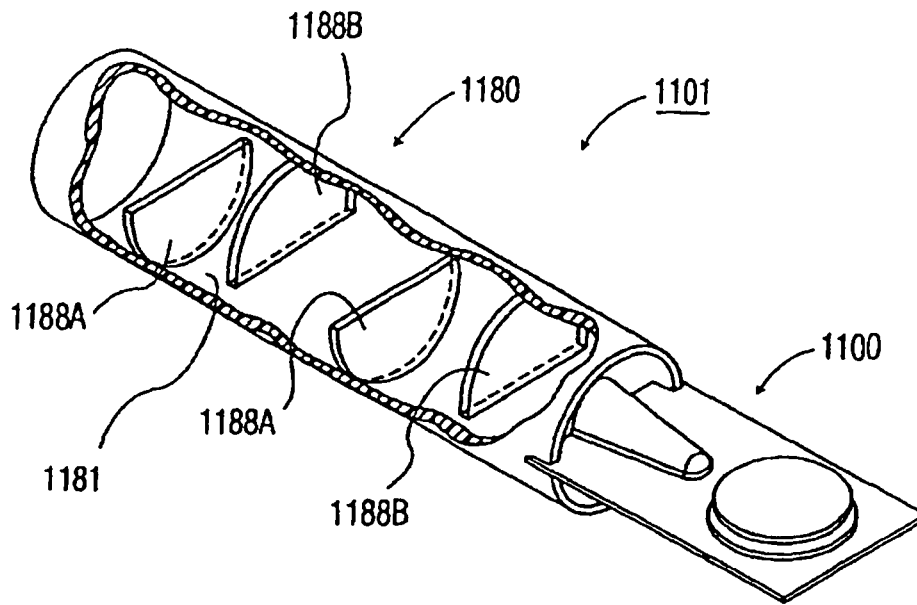


FIG. 18

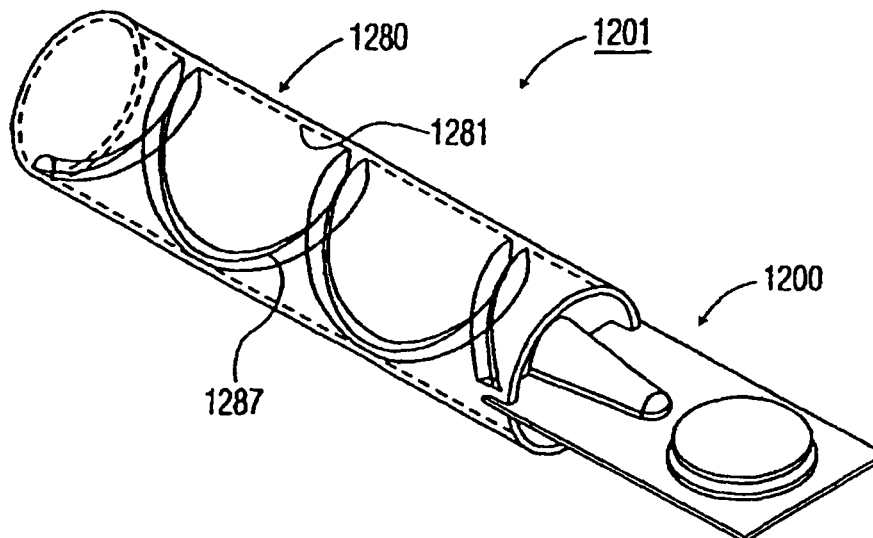


FIG. 19

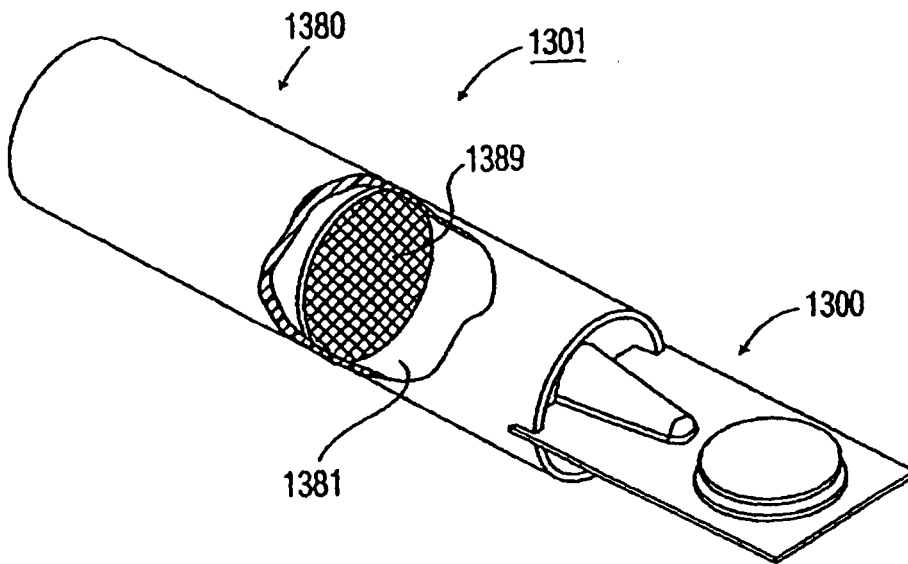


FIG. 20