

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2002.09.30	(73) Titular(es): PHILIP MORRIS USA INC. 6601 WEST BROAD STREET RICHMOND, VA 23230 US
(30) Prioridade(s): 2001.10.19 US 981739	
(43) Data de publicação do pedido: 2004.08.04	
(45) Data e BPI da concessão: 2012.04.25 107/2012	(72) Inventor(es): RAJIV GUPTA US MICHAEL HINDLE US PETER R. BYRON US
	(74) Mandatário: ANTÓNIO INFANTE DA CÂMARA TRIGUEIROS DE ARAGÃO RUA DO PATROCÍNIO, Nº 94 1399-019 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **MÉTODO MELHORADO PARA GERAR UM AEROSSOL**

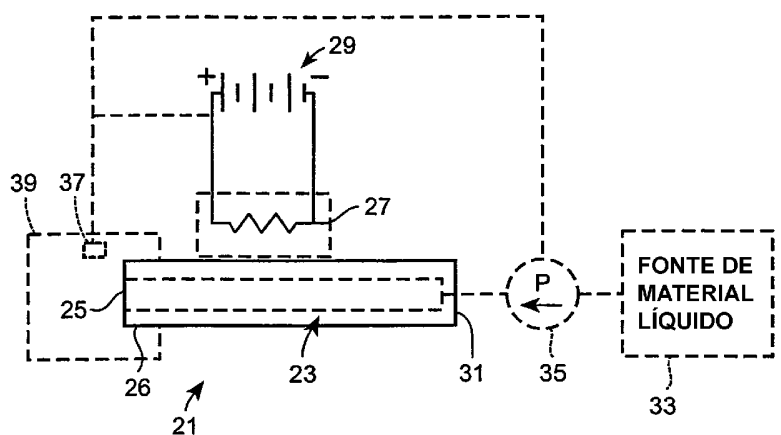
(57) Resumo:

PROPORCIONA-SE UM MÉTODO PARA GERAR UM AEROSSOL. O MÉTODO INCLUI A PREPARAÇÃO DE UMA SOLUÇÃO FORMADA POR UM PRIMEIRO COMPONENTE NUM COMPONENTE LÍQUIDO, DE MODO A QUE, DEPOIS DE VOLATILIZAÇÃO DO COMPONENTE LÍQUIDO PELA PASSAGEM DA SOLUÇÃO ATRAVÉS DE UMA PASSAGEM (23) DE ESCOAMENTO ENQUANTO SE AQUECE A SOLUÇÃO, SE FORME UM AEROSSOL POSSUINDO UMA DISTRIBUIÇÃO DA DIMENSÃO DAS PARTÍCULAS PREDETERMINADA DO PRIMEIRO COMPONENTE. A SOLUÇÃO É PREPARADA, DE MODO A QUE A QUANTIDADE DO PRIMEIRO COMPONENTE NA MESMA SEJA SUFICIENTE PARA OBTENÇÃO DE UMA DISTRIBUIÇÃO DA DIMENSÃO DAS PARTÍCULAS PREDETERMINADA DO PRIMEIRO COMPONENTE. O MÉTODO INCLUI, IGUALMENTE, A PASSAGEM DA SOLUÇÃO ATRAVÉS DA PASSAGEM DE ESCOAMENTO ENQUANTO SE AQUECE A SOLUÇÃO ATÉ UMA TEMPERATURA SUFICIENTE PARA VOLATILIZAR O COMPONENTE LÍQUIDO. O GERADOR (2) DE AEROSSOL POSSUI UMA PASSAGEM (23) DE ESCOAMENTO QUE INCLUI UMA SAÍDA (25) ATRAVÉS DA QUAL O PRIMEIRO COMPONENTE E O COMPONENTE LÍQUIDO VOLATILIZADO SE ESCOAM E EM QUE SE FORMA UM AEROSSOL.

RESUMO

"MÉTODO MELHORADO PARA GERAR UM AEROSSOL"

Proporciona-se um método para gerar um aerossol. O método inclui a preparação de uma solução formada por um primeiro componente num componente líquido, de modo a que, depois de volatilização do componente líquido pela passagem da solução através de uma passagem (23) de escoamento enquanto se aquece a solução, se forme um aerossol possuindo uma distribuição da dimensão das partículas predeterminada do primeiro componente. A solução é preparada, de modo a que a quantidade do primeiro componente na mesma seja suficiente para obtenção de uma distribuição da dimensão das partículas predeterminada do primeiro componente. O método inclui, igualmente, a passagem da solução através da passagem de escoamento enquanto se aquece a solução até uma temperatura suficiente para volatilizar o componente líquido. O gerador (2) de aerossol possui uma passagem (23) de escoamento que inclui uma saída (25) através da qual o primeiro componente e o componente líquido volatilizado se escoam e em que se forma um aerossol.



DESCRIÇÃO

"MÉTODO MELHORADO PARA GERAR UM AEROSSOL"

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a métodos para gerar aerossóis, e, de um modo mais particular, para obtenção de uma distribuição da dimensão das partículas predeterminada e/ou substancialmente monodispersa de, pelo menos, um componente no aerossol.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Um aerossol é constituído, tipicamente, por partículas finamente divididas de um líquido e/ou sólido e é útil numa ampla variedade de aplicações. Pode utilizar-se um aerossol para administrar um medicamento, por exemplo, que é inalado para os pulmões de um animal ou humano. Outras aplicações de aerossóis incluem, por exemplo, a calibração de instrumentos, os estudos de toxicologia de inalação, os testes de filtros de ar, a análise de segurança nuclear e a distribuição de materiais odoríferos, tintas e lubrificantes. O documento US-A-5743251 descreve um aparelho e um método, para produção de um aerossol, no qual as propriedades do aerossol podem ser ajustadas através da manipulação de parâmetros específicos do gerador de aerossol.

Na distribuição de um medicamento para os pulmões de um animal ou humano, a localização nos pulmões que deve ser tratada com um tal medicamento, depende, pelo menos, do tipo de insuficiência que é tratada e do tipo de medicamento que é utilizado. A distribuição da dimensão das partículas e a uniformidade de um aerossol controlam ou contribuem, tipicamente, para a localização na qual as partículas de aerossol se depositam nos pulmões. Como aqui utilizado, o termo "distribuição da dimensão das partículas" refere-se à distribuição mássica de um material ao longo de um intervalo de dimensões das partículas do material. A uniformidade de um aerossol refere-se ao grau de dispersão da distribuição mássica de um material ao longo de um intervalo de dimensões das partículas do material.

Proporcionar partículas de aerossol possuindo uma distribuição da dimensão das partículas excessivamente grande, pode ter um efeito prejudicial na administração do medicamento. Por exemplo, as partículas de aerossol possuindo distribuições da dimensão das partículas grandes podem depositar-se na boca e/ou na faringe de um receptor, em vez de serem inaladas para os pulmões. Por outro lado, proporcionar partículas de aerossol possuindo uma distribuição da dimensão das partículas excessivamente pequena pode ter, igualmente, um efeito prejudicial na administração do medicamento, por exemplo, devido a tais partículas pequenas serem, por vezes, exaladas antes de se depositarem nos pulmões.

Proporcionar partículas de aerossol possuindo um intervalo excessivamente amplo de dimensões das partículas, pode ter um efeito prejudicial na administração do medicamento. Por exemplo, as partículas de aerossol com um intervalo excessivamente amplo

de dimensões das partículas, são depositadas, de um modo geral, em todo o pulmão ou em múltiplas partes do pulmão, em vez de num local específico no pulmão. Assim, para depositar eficazmente um medicamento nos pulmões, pode ser importante obter um aerossol possuindo uma distribuição da dimensão das partículas predeterminada e suficientemente uniforme, que é adequada para tratar uma insuficiência particular utilizando um medicamento particular.

A distribuição da dimensão das partículas de um aerossol ou de um componente que está presente no aerossol, pode ser medida através da determinação do diâmetro mássico médio do aerossol (MMAD) do mesmo. O MMAD de um aerossol é o diâmetro mássico médio das partículas de aerossol. O MMAD de um componente presente num aerossol é o diâmetro mássico médio das partículas de aerossol contendo o componente a ser medido. O documento WO-A-01/81182 descreve um aparelho e um método para gerar um aerossol, no qual o solvente pode ser seleccionado de forma a obter uma distribuição da dimensão das partículas desejada. O documento XP009069376 de Liu *et al.*, descreve o ajustamento da dimensão das partículas de um aerossol através da alteração da concentração da solução para formação do aerossol.

Como discutido anteriormente, a uniformidade de uma distribuição da dimensão das partículas pode prejudicar, igualmente, a colocação da deposição do aerossol nos pulmões. A uniformidade de uma distribuição da dimensão das partículas de um aerossol ou de um componente que está presente no aerossol, pode ser medida através da determinação do desvio padrão geométrico (GSD) da mesma. O GSD de um aerossol ou de um componente que está presente nos aerossóis, é calculado como o rácio da dimensão das partículas observadas no 84º percentil

dividida pela dimensão das partículas observadas no 50° percentil numa distribuição de dimensões mássicas inferiores em percentagem cumulativa. Os termos "monodispersa" e "polidispersa", como aqui utilizados, referem-se à uniformidade da distribuição da dimensão das partículas do aerossol. Quanto menor é o GSD de um aerossol, mais "monodispersa" é a distribuição da dimensão das partículas. De um modo semelhante, quanto maior é o GSD de um aerossol, mais "polidispersa" é a distribuição da dimensão das partículas. Por exemplo, as distribuições da dimensão das partículas monodispersas incluem, tipicamente, aerossóis possuindo um GSD de, aproximadamente, 2 ou menos e as distribuições da dimensão das partículas polidispersas incluem, tipicamente, aerossóis possuindo um GSD de, aproximadamente, 3 ou mais.

Tendo em atenção o anterior, é desejável proporcionar um meio para obtenção de uma distribuição da dimensão das partículas predeterminada e/ou substancialmente monodispersa de um aerossol. É igualmente desejável proporcionar um meio para obtenção de uma distribuição da dimensão das partículas suficientemente pequena de um aerossol, que permita uma penetração profunda do aerossol nos pulmões e para o tratamento de uma insuficiência que requer uma tal penetração profunda. É ainda desejável proporcionar um meio para obtenção de uma distribuição da dimensão das partículas suficientemente grande, que permita a deposição central do aerossol nos pulmões e para o tratamento de uma insuficiência que requer uma tal deposição central. Um ou mais destes atributos pode ser obtido através dos métodos aqui descritos.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

De acordo com um aspecto da presente invenção, proporciona-se um método para gerar um aerossol possuindo um GSD desejado de um primeiro componente presente no aerossol. O método inclui a preparação de uma solução formada pelo primeiro componente num componente líquido, de modo a que, após volatilização do componente líquido através da passagem da solução através de uma passagem de escoamento enquanto se aquece a solução, se forme um aerossol possuindo o GSD desejado do primeiro componente, em que a solução é preparada de modo a que a parte de ebulição do componente líquido e a quantidade do primeiro componente no mesmo sejam suficientes para obter o GSD desejado do primeiro componente. O método inclui, igualmente, a passagem da solução através da passagem de escoamento enquanto se aquece a solução até uma temperatura suficiente para volatilizar o componente líquido, em que a passagem de escoamento compreende uma saída através da qual o componente líquido volatilizado e o primeiro componente escoam e em que se forma um aerossol.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

As características e vantagens da presente invenção são bem compreendidas através da leitura da descrição detalhada que se segue em conjunto com os desenhos, nos quais os números idênticos indicam elementos semelhantes e nos quais:

A FIG. 1 é uma vista esquemática de um gerador de aerossol de acordo com uma forma de realização de exemplo da presente invenção;

A FIG. 2 é uma vista esquemática de um gerador de aerossol de acordo com uma forma de realização alternativa da presente invenção;

A FIG. 3 é um gráfico dos MMAD do soluto e do aerossol dos aerossóis formados a partir de soluções de desoxicorticosterona e propilenoglicol, benzilo e propilenoglicol, fenil-salicilato e propilenoglicol e budesonida e propilenoglicol, como uma função da concentração de soluto, de acordo com uma forma de realização de exemplo da presente invenção; e

A FIG. 4 é um gráfico dos rácios de MMAD de desoxicorticosterona/aerossol dos aerossóis formados a partir de soluções de desoxicorticosterona e de vários líquidos, como uma função do ponto de ebulição do líquido, de acordo com uma forma de realização de exemplo da presente invenção.

DESCRIÇÃO DETALHADA

A presente invenção refere-se a métodos para gerar um aerossol. Os métodos podem ser utilizados para administrar um medicamento para os pulmões de um animal ou humano. Por exemplo, os métodos podem ser utilizados para tratar insuficiências respiratórias, tais como asma, enfisema, doença das vias respiratórias obstrutiva crónica, bronquite e fibrose quística. Os métodos presentes podem utilizar-se, igualmente, no tratamento de outras insuficiências e doenças, tais como, por exemplo, para administrar medicamentos (analgésicos) para alívio da dor e para tratar diabetes. Vantajosamente, ao empregar os métodos imediatos, pode controlar-se a distribuição da dimensão das partículas de um componente numa solução a ser

aerossolizada. Além disso, os presentes métodos podem obter igualmente uma distribuição da dimensão das partículas monodispersa de um componente numa solução a ser aerossolizada.

Mostra-se, esquematicamente, na Figura 1, um gerador 21 de aerossol de exemplo que pode ser utilizado nos presentes métodos. O gerador 21 de aerossol inclui uma passagem 23 de escoamento possuindo uma saída 25. Um aquecedor 27 pode estar posicionado adjacente a, pelo menos, uma parte da passagem 23 de escoamento, de um modo preferido, de modo a proporcionar uma zona aquecida em torno da passagem de escoamento e que maximize a transferência de calor através de toda a zona aquecida. O aquecedor 27 pode estar ligado a uma fonte 29 de alimentação, de um modo preferido, uma fonte de alimentação D.C., tal como uma bateria.

Pode introduzir-se uma solução formada por um primeiro componente num componente líquido na passagem 23 de escoamento. A solução é adequada para aerossolização através de um gerador de aerossol, tal como o gerador 21 de aerossol mostrado na FIG. 1. A solução é, de um modo preferido, uma mistura substancialmente homogênea do primeiro componente e do componente líquido. Tipicamente, a solução é formada através da adição do primeiro componente e/ou da mistura do primeiro componente com o componente líquido. Podem utilizar-se outros métodos para combinação dos materiais, que são conhecidos dos especialistas da técnica.

De um modo preferido, o primeiro componente é útil para tratar uma doença ou insuficiência, tal como uma insuficiência respiratória. Por exemplo, o primeiro componente pode incluir budesonida e/ou albuterol. Podem utilizar-se, igualmente, outros

materiais conhecidos da técnica, que são facilmente adicionados ou dissolvidos num líquido. Nos exemplos que se seguem, utilizam-se outros componentes incluindo desoxicorticosterona, benzilo e fenil-salicilato, para exemplificar que se podem utilizar componentes possuindo várias propriedades físicas e químicas nos métodos presentes. Antes da formação da solução, o primeiro componente pode estar numa fase sólida ou líquida, de um modo preferido, numa fase sólida. No caso de um material sólido, o primeiro componente pode ser dissolvido no componente líquido e/ou estar em suspensão no componente líquido.

O componente líquido pode ser volatilizado, de um modo preferido, através da passagem da solução contendo o componente líquido através de uma passagem de escoamento de um gerador de aerossol e do aquecimento da passagem de escoamento. O componente líquido pode possuir propriedades medicinais e/ou pode operar como um veículo para o primeiro componente. Por exemplo, numa forma de realização de exemplo, o componente líquido opera como um veículo para o primeiro componente e o primeiro componente é um medicamento. O componente líquido pode incluir, por exemplo, água e/ou um álcool, tal como, por exemplo, propilenoglicol, etilenoglicol, dipropilenoglicol, dietilenoglicol, trietilenoglicol, tetraetilenoglicol, álcool oleílico, etanol e suas misturas. O líquido inclui, de um modo preferido, propilenoglicol.

O aquecedor 27 aquece a parte da passagem 23 de escoamento até uma temperatura suficiente para volatilizar o componente líquido e, opcionalmente, o primeiro componente. O aquecedor aquece, de um modo preferido, o componente líquido, pelo menos, até, aproximadamente, ao ponto de ebulição do componente líquido, e, de um modo preferido, mantém a temperatura de

superfície da passagem 23 de escoamento abaixo de 400 °C. O componente líquido volatilizado escoar-se para fora da saída 25 da passagem 23 de escoamento e condensa, tipicamente, depois de mistura com o ar ambiente para formar partículas de aerossol.

Após volatilização do componente líquido, o primeiro componente pode ser igualmente, volatilizado, ou permanecer num estado sólido ou líquido. De um modo preferido, pelo menos parte do primeiro componente volatiliza-se em resultado da solução ser aquecida. O primeiro componente escoar-se, tipicamente, para fora da saída 25 da passagem 23 de escoamento ao mesmo tempo que o componente líquido volatilizado, mas pode escoar-se, igualmente, para fora da saída 25, depois do líquido volatilizado se escoar para fora da saída. O escoamento simultâneo do primeiro componente e do componente líquido para fora da saída 25, é aqui referido como "co-evaporação". A obtenção da co-evaporação pode depender de vários parâmetros, tais como, por exemplo, os tipos e as quantidades do primeiro componente e do componente líquido que são utilizados, a temperatura da passagem 23 de escoamento e a taxa de escoamento da solução.

De acordo com uma forma de realização de exemplo, prepara-se uma solução, de modo a que a quantidade do primeiro componente na mesma seja suficiente para obter uma distribuição da dimensão das partículas predeterminada do primeiro componente e/ou do componente líquido após aerossolização da solução. Vantajosamente, a redução da quantidade do primeiro componente na solução tem, geralmente, o efeito de aumentar o MMAD e/ou o grau de uniformidade do primeiro componente depois de aerossolização da solução. Por outro lado, o aumento da quantidade do primeiro componente na solução tem, geralmente, o efeito contrário, *i. e.*, diminui o MMAD do primeiro componente

depois da aerossolização da solução. A quantidade do primeiro componente na solução varia, tipicamente, desde, aproximadamente, 0,03 até 50% em peso da solução. Os efeitos do ajustamento da concentração do primeiro componente que são descritos acima, referem-se, de um modo geral, a soluções que contêm pequenas quantidades do primeiro componente no componente líquido, particularmente no intervalo de 0,03 a 1% em peso, mas podem aplicar-se, igualmente, a soluções que contêm quantidades maiores do primeiro componente.

A quantidade do primeiro componente pode ser, igualmente, suficiente para obter uma distribuição da dimensão das partículas substancialmente monodispersa do primeiro componente. Por exemplo, o GSD da distribuição da dimensão das partículas do primeiro componente pode ser menor ou igual a 2.

A distribuição da dimensão das partículas desejada e/ou o grau de uniformidade do primeiro componente aerossolizado e/ou do componente líquido dependem, tipicamente, da aplicação específica do aerossol. Isto é, a distribuição da dimensão das partículas desejada e/ou o grau de uniformidade, dependem, de um modo geral, da doença ou insuficiência particular que se deseja tratar e do material particular que se utiliza para tratar a doença ou insuficiência. No tratamento das doenças e insuficiências respiratórias, tais como, por exemplo, asma, doença das vias respiratórias obstrutiva crónica, bronquite e enfisema, deseja-se, tipicamente, proporcionar partículas de aerossol de medicamento possuindo um MMAD de dimensão relativamente média ou grande, por exemplo, tipicamente menor do que 3 μm , de um modo preferido, de, aproximadamente, 1,0 a 3,0 μm , de um modo mais preferido, de, aproximadamente, 0,3 a 2 μm , e uma distribuição substancialmente monodispersa. No

tratamento de doenças e insuficiências sistêmicas, deseja-se, de um modo geral, proporcionar partículas de aerossol possuindo um MMAD de dimensão relativamente pequena, por exemplo, de, aproximadamente, 0,5 μm .

De acordo com um outro aspecto da presente invenção, pode obter-se uma distribuição da dimensão das partículas predeterminada e/ou substancialmente monodispersa do primeiro componente e/ou do componente líquido, através da preparação da solução, de modo a que o ponto de ebulição do componente líquido seja suficiente para obter a distribuição da dimensão das partículas predeterminada e/ou substancialmente monodispersa. A solução pode ser preparada, igualmente, de modo a que outras propriedades do componente líquido, tal como, por exemplo, a viscosidade, o calor específico, a entalpia de vaporização e as suas propriedades de ligação do hidrogénio, sejam suficientes para obter a distribuição da dimensão das partículas predeterminada e substancialmente monodispersa. Os Requerentes verificaram, surpreendentemente, que a preparação de uma solução contendo um componente líquido possuindo um ponto de ebulição elevado aumenta, tipicamente, o grau de uniformidade da distribuição da dimensão das partículas do primeiro componente aerossolizado. Por exemplo, o GSD da distribuição da dimensão das partículas do primeiro componente pode ser menor ou igual a, aproximadamente, 2, tal como, por exemplo, de aproximadamente 1,5 a 2. Por outro lado, a utilização de um componente líquido com um ponto de ebulição menor tem, geralmente, o efeito oposto, i. e., a distribuição da dimensão das partículas do primeiro componente torna-se, tipicamente, mais bimodal e/ou polidispersa, depois de aerossolização da solução. Como mostrado nos exemplos que se seguem, alguns componentes líquidos podem não seguir esta tendência e embora não querendo estar limitado

pela teoria, os Requerentes colocam a hipótese de outras propriedades, tais como as propriedades físicas e/ou químicas do componente líquido, contribuírem igualmente para a distribuição da dimensão das partículas e/ou para a sua uniformidade.

O componente líquido é, de um modo preferido, aerossolizado através de aquecimento da solução contendo o componente líquido até à temperatura do ponto de ebulição, ou acima, do componente líquido, por exemplo, a uma temperatura não inferior a 400 °C em certas aplicações. Assim, a temperatura da passagem de escoamento do gerador de aerossol durante a aerossolização, depende, de um modo geral, pelo menos, do ponto de ebulição do componente líquido.

Em certas aplicações, pode ser benéfico proporcionar um aerossol em que as partículas de aerossol do primeiro componente e as partículas de aerossol do componente líquido possuem MMAD semelhantes ou iguais. Este fenómeno é aqui referido como "co-condensação". De acordo com um aspecto da presente invenção, o rácio do MMAD das partículas de aerossol do primeiro componente em relação ao MMAD das partículas de aerossol do componente líquido é maior ou igual a 0,75, como um resultado da utilização de uma solução que é preparada de acordo com a presente invenção. Em outras aplicações, a co-condensação pode não ser preferida e pode ser desejável obter um rácio do MMAD das partículas de aerossol do primeiro componente em relação ao MMAD das partículas de aerossol do componente líquido, que seja menor ou igual a 0,75.

Os parâmetros relativos à operação do gerador de aerossol podem afectar a distribuição da dimensão das partículas das partículas de aerossol do primeiro componente e/ou das

partículas de aerossol do componente líquido. Tais parâmetros incluem, por exemplo, a quantidade de material que é vaporizada por segundo; a quantidade de ar arrastado por unidade de peso do material vaporizado; a velocidade de saída do material vaporizado que escoar pela saída do gerador de aerossol; a temperatura da passagem de escoamento; e a forma da passagem de escoamento.

Com referência à FIG. 1, a passagem 23 de escoamento do gerador 21 de aerossol compreende, tipicamente, um volume fechado que abre para uma entrada e/ou uma saída 25. A passagem 23 de escoamento pode ser formada com qualquer forma através da qual possa passar um fluido ou uma mistura de um fluido e de um sólido. A passagem 23 de escoamento pode ter qualquer geometria desejada. Uma forma preferida de um perfil da secção transversal da passagem 23 de escoamento é um orifício circular de diâmetro uniforme. Outras formas da secção transversal da passagem de escoamento incluem formas não circulares, tal como triangular, quadrada, rectangular, oval ou outras formas. A secção transversal do orifício não necessita de ser uniforme. A passagem 23 de escoamento pode estender-se de modo rectilíneo ou não rectilíneo e pode ser uma passagem de escoamento única ou uma passagem de escoamento de múltiplos caminhos.

A passagem 23 de escoamento possui, de um modo preferido, "dimensões capilares". Uma passagem de escoamento de dimensões capilares permite a volatilização de substancialmente todo o líquido presente na passagem de escoamento, quando a passagem de escoamento é aquecida. Por exemplo, a área da secção transversal de uma passagem de escoamento de dimensões capilares é, tipicamente, suficientemente pequena para permitir o aquecimento

eficaz da solução presente na passagem de escoamento.

Numa forma de realização exemplificativa, a passagem 23 de escoamento compreende um tubo. A passagem 23 de escoamento tem, de um modo preferido, cerca de 10 a 50 mm de comprimento, de um modo mais preferido, cerca de 44 mm. A passagem 23 de escoamento possui, de um modo preferido, um diâmetro interior entre 0,05 e 0,53 milímetros e um calibre de, cerca de, 26 a 32. A espessura de parede é, de modo preferido, de, aproximadamente, 0,0025 polegadas (0,064 mm). As dimensões da passagem 23 de escoamento dependem, tipicamente, de muitos factores incluindo, por exemplo, a dimensão global do gerador de aerossol desejado, do(s) material(ais) a ser(em) volatilizado(s), da quantidade de aerossol a ser distribuída e outros semelhantes. O gerador de aerossol pode incluir, opcionalmente, uma manga 26 disposta próxima da saída 25 da passagem 23 de escoamento.

A passagem 23 de escoamento pode ser formada num material cerâmico ou de vidro. De um modo preferido, a passagem de escoamento é formada em sílica fundida ou num silicato de alumínio. Podem utilizar-se, igualmente, outros materiais substancialmente não reactivos capazes de suportarem ciclos de aquecimento repetidos e as pressões geradas, e possuindo propriedades de condução de calor adequadas, tal como, por exemplo, aço inoxidável.

O aquecedor 27 é, de um modo preferido, um aquecedor de resistência eléctrica. De acordo com uma forma de realização preferida, o aquecedor 27 é um fio de aquecimento possuindo um diâmetro exterior de 0,008 polegadas, uma resistência de 13,1 ohms por pé e um calor específico de 0,110 BTU/lb °F. A composição do fio de aquecimento é, de um modo preferido, de

71,7% de ferro, 23% de crómio e 5,3% de alumínio. Um tal fio de aquecimento é disponibilizado por Kanthal Furnace Products, localizada em Bethel, Conn.

A fonte 29 de alimentação está dimensionada de modo a proporcionar uma energia suficiente para o elemento 27 de aquecimento, que aquece uma parte ou a passagem 23 de escoamento total. A fonte 29 de alimentação é, de um modo preferido, substituível e recarregável, e pode incluir dispositivos, tal como, um condensador e/ou uma bateria. Para aplicações portáteis, a fonte de alimentação é, numa forma de realização presentemente preferida, uma bateria substituível e recarregável, tal como quatro células de bateria de cádmio e níquel ligadas em série com uma tensão total não carregada de aproximadamente 4,8 a 5,6 volts. As características requeridas pela fonte 29 de alimentação são, contudo, seleccionadas tendo em atenção as características de outros componentes do gerador 21 de aerossol, particularmente as características do aquecedor 27. Uma fonte de alimentação que se verificou operar com sucesso na gerar um aerossol a partir de propilenoglicol líquido, é operada continuamente com, aproximadamente, 2,5 Volt e 0,8 Ampere.

O bocal 39 pode ser colocado próximo da extremidade 25 aberta da passagem 23 de escoamento e facilita a mistura completa do líquido volatilizado com o ar ambiente mais frio, de modo a que o líquido volatilizado condense de modo a formar partículas. Para aplicações de distribuição de medicamento, o bocal 39 está concebido, de um modo preferido, de modo a permitir a passagem de, aproximadamente, 60-100 litros de ar por minuto sem resistência substancial, sendo uma tal taxa de escoamento o escoamento normal para inalação a partir de um

inalador. Evidentemente, o bocal 39, se provido, pode ser concebido para passar mais ou menos ar, dependendo da aplicação pretendida do gerador de aerossol e de outros factores, tais como as preferências dos consumidores. Um bocal preferido para um inalador de asma de mão tem, aproximadamente, 1 polegada de diâmetro e entre 1,5 e 2 polegadas de comprimento, com a extremidade 25 aberta da passagem 23 de escoamento centrada numa extremidade do bocal. Com referência à FIG. 2, dependendo da dimensão da gotícula de aerossol desejada, pode adicionar-se uma câmara 38 de separação na extremidade 25 aberta da passagem 23 de escoamento antes do bocal 39. A câmara 38 de separação pode ter o efeito de aumentar ou diminuir a distribuição da dimensão das partículas do aerossol.

Outras formas de realização e aspectos do gerador de aerossol que podem ser utilizados nos presentes métodos, descrevem-se no Pedido U.S. Nº 09/560510, cujo conteúdo é incorporado como referência.

O aerossol pode ser gerado intermitentemente, e. g., sob pedido ou continuamente. Quando se deseja gerar um aerossol intermitente, a solução pode ser fornecida à parte da passagem 23 de escoamento próxima do aquecedor 27 cada vez que se deseje gerar um aerossol. De um modo preferido, a solução esco a partir de uma fonte 33 de solução até uma parte da passagem 23 de escoamento próxima do aquecedor 27, como ao ser bombeada por uma bomba 35 (mostrada por linhas ponteadas). A geração intermitente e a geração contínua de aerossóis, que podem ser utilizadas na presente invenção, discutem-se com maior pormenor no Pedido U.S. Nº 09/560510, cujo conteúdo é incorporado como referência.

Nos exemplos que se seguem, espera-se que se mantenham as tendências observadas para os primeiros componentes e componentes líquidos de exemplo para outras combinações de materiais, embora os especialistas da técnica reconheçam que a alteração de variáveis, tais como, as taxas de escoamento e as temperaturas no gerador de aerossol, podem permitir perfeitamente outras manipulações de distribuições da dimensão das partículas para lá daquelas aqui mencionadas.

EXEMPLOS

Geraram-se aerossóis a partir de várias soluções através da introdução das soluções num gerador de aerossol. O MMAD e o GSD dos aerossóis foram medidos para determinar os efeitos (1) da variação da concentração do primeiro componente na solução e (2) a variação do ponto de ebulição do componente líquido.

O gerador de aerossol utilizado nos exemplos inclui uma passagem de escoamento de tubo capilar em aço inoxidável de calibre 26 possuindo um diâmetro interior de 0,27 mm e um comprimento de 44 mm. Utilizou-se uma bomba de seringa para fornecer a solução à passagem de escoamento de tubo capilar. A bomba de seringa que foi utilizada foi uma bomba de seringa Model 44, fornecida por Harvard Apparatus, localizada em South Natick, Massachusetts. A agulha de seringa que foi utilizada foi uma Microliter N° 750, fornecida por Hamilton Co., localizada em Reno, Nevada. Utilizou-se uma fonte de alimentação D.C. Model 6641A, fornecida por Hewlett Packard Co., localizada em Loveland, Colorado. Utilizou-se, igualmente, um controlador electrónico de entrada/saída de multifunções fornecido por Hewlett Packard e um PC Pentium II da IBM.

A bomba de seringa e a fonte de alimentação D.C. receberam sinais de entrada provenientes do controlador electrónico de entrada e saída, que recebeu os sinais provenientes do PC. A não ser que seja indicado de um outro modo, a taxa de infusão da bomba de seringa foi de 0,3 mL/min. O tempo de geração do aerossol foi de 10 segundos e o volume distribuído foi de 50 mL. A taxa de distribuição mássica foi de 5,2 mg/s. A temperatura média do capilar durante a formação do aerossol foi mantida entre o ponto de ebulição do líquido e 400 °C.

Os MMAD dos aerossóis gerados foram medidos utilizando um impactor em cascata MOUDI Model 100, fornecido por MSR Corp., localizada em Minneapolis, Minnesota. Utilizou-se um adaptador para ligar o porta-capilar a uma porta de indução com um ângulo de 90° fixa no topo de um impactor em cascata MOUDI. Empregou-se uma porta de indução standard da Farmacopeia dos Estados Unidos USP (2000) em conjunto com o adaptador. O adaptador possuía uma secção transversal circular com orifícios colocados circunferencialmente em torno do capilar para proporcionar a entrada de escoamento de ar para a porta de indução. Utilizou-se uma folha de alumínio como o substrato para os primeiros nove estágios do impactor e o estágio mais baixo consistiu num filtro seguinte de fibra de vidro Type A/E, fornecido por Gelman Sciences, localizada em Ann Arbor, Michigan.

O impactor em cascata foi operado de acordo com as especificações do fabricante. O impactor foi operado com uma taxa de escoamento de ar de 30 litros por minuto com escoamento para a extremidade aberta da porta de indução USP e uma produção de aerossol total de menos de 100 mg. Um carregamento de 30 a 60 mg de massa de aerossol total no impactor deu resultados bastante consistentes. Os nove estágios e o filtro seguinte

foram pesados antes e depois da captura do aerossol, utilizando uma balança analítica Model AP250D, fornecido por Ohaus Corp., localizada em Florham Park, New Jersey. As distribuições da dimensão das partículas de componente sólido foram determinadas através da quantificação da massa de soluto em cada estágio através de lavagem das folhas de alumínio e do filtro seguinte com um volume predeterminado de metanol e utilizando uma análise de cromatografia líquida de alta resolução (HPLC). Todas as experiências foram realizadas com repetição ($n \geq 5$) e os resultados apresentam-se como a média (desvio padrão da amostra).

As distribuições da dimensão das partículas do componente sólido e do aerossol total de cada amostra, foram calculadas utilizando o software de criação de gráficos científicos SigmaPlot Version 3.0, fornecido por Jandel Corp., localizada em San Rafael, California. O software utilizou um método de regressão não linear de mínimos quadrados para adaptar os dados do impactor a uma curva log-normal.

Algumas abreviações ou termos utilizados nos exemplos são estabelecidos abaixo. Outras abreviações utilizadas, a não ser que seja indicado de um outro modo, têm o significado exposto em qualquer outra parte neste documento, ou o significado corrente da técnica.

BUD = budesonida
BZ = benzilo
DEG = dietilenoglicol
DMSO = dimetilsulfóxido
DPG = dipropilenoglicol
DOC = desoxicorticosterona

EG = etilenoglicol
FORM = formamida
GSD = desvio padrão geométrico
MMAD = diâmetro mássico médio do aerossol
OA = álcool oleílico
PG = propilenoglicol
PhS = fenil-salicilato
TEG = trietilenoglicol
TetEG = tetraetilenoglicol

1. Efeito da Concentração de Componente Sólido no MMAD do Componente Sólido

Formaram-se soluções através da dissolução de quantidades diferentes de vários componentes sólidos num componente líquido. Esta solução foi aerossolizada utilizando o gerador de aerossol descrito anteriormente e o MMAD do material e do aerossol foram medidos utilizando o impactor de cascata descrito anteriormente, para observar os efeitos da concentração do componente sólido no MMAD do componente sólido.

Nos exemplos, tentou-se realizar a distribuição da dimensão das partículas, das partículas de aerossol do componente sólido semelhante ou aproximadamente igual à distribuição da dimensão das partículas do aerossol. De um modo mais particular, tentou-se realizar o rácio do MMAD do componente sólido em relação ao MMAD do aerossol total maior ou igual a, aproximadamente, 0,75. Embora estes exemplos particulares fossem dirigidos para a obtenção de uma distribuição da dimensão das partículas particular, os Requerentes salientam que podem ser desejáveis outras distribuições da dimensão das partículas em

aplicações diferentes. Além disso, alguns dos exemplos exibem um aumento no grau de uniformidade da distribuição da dimensão das partículas. A presente invenção não está limitada a métodos que obtêm uma distribuição da dimensão das partículas do componente sólido que é semelhante ou aproximadamente igual à distribuição da dimensão das partículas do aerossol ou uma distribuição da dimensão das partículas que é perfeitamente uniforme e, de facto, pode ser utilizada para obter qualquer distribuição da dimensão das partículas predeterminada do material.

O BZ, DOC e Phs utilizados nos exemplos, foram fornecidos por Sigma Chemical Co., localizada em St. Louis, Missouri. O PG utilizado nos exemplos, foi fornecido por Fisher Scientific, localizada em Raleigh, North Carolina.

A. Budesonida em Propilenoglicol

Com referência à Tabela 1, as soluções de amostra possuindo concentrações de BUD de 0,05% e 0,10% produziram rácios de MMAD de BUD/aerossol de 0,96 e 0,86, respectivamente. A mistura possuindo uma concentração de BUD de 5%, contudo, produziu um rácio de MMAD de BUD/aerossol menor do que 0,75. Isto indica que o emprego de uma concentração suficientemente baixa de BUD num veículo de PG foi eficaz para obter as distribuições da dimensão das partículas de BUD e de PG desejadas.

TABELA 1

Concentração de BUD em PG (%)	MMAD do aerossol (μm)	MMAD de BUD (μm)	GSD de BUD	Rácio de MMAD de BUD/aerossol
0	1,65	–	–	–
0,05	1,14	1,09	2,42	0,96
0,10	0,95	0,82	2,96	0,86
0,50	0,82	0,47	3,22	0,57

B. Desoxicorticosterona em Propilenoglicol

As distribuições da dimensão das partículas desejadas das soluções formadas de DOC e de PG, obtiveram-se através da redução da concentração de DOC na mistura. Neste exemplo, a taxa de escoamento da solução foi de 0,3 mL/min (5,2 mg/s).

Com referência à Tabela 2, as soluções de amostra possuindo uma concentração de DOC de 0,03125%, 0,0625%, 0,125% e 0,25% produziram raios de MMAD de DOC/aerossol de 1,02, 1,02, 1,02, 0,95, respectivamente. Assim, obteve-se nestas amostras a distribuição da dimensão das partículas desejada. A distribuição da dimensão das partículas desejada não foi obtida nas misturas possuindo concentrações de DOC de 0,5% e 1,0% e produziram raios de MMAD de DOC/aerossol de 0,69 e 0,60, respectivamente. Além disso, o GSD dos aerossóis possuindo uma concentração de DOC de 0,25% e 0,5%, foi relativamente alto, indicando uma distribuição da dimensão das partículas polidispersa. Obteve-se uma distribuição da dimensão das partículas monodispersa nas soluções contendo quantidades menores de DOC, i. e., 0,03125%, 0,0625% e 0,125% de DOC em PG.

TABELA 2

Concentração de DOC em PG (%)	MMAD do aerossol (μm)	MMAD de DOC (μm)	GSD de DOC	Rácio de MMAD de DOC/aerossol
0	1,65	–	–	–
0,03125	1,69	1,73	1,43	1,02
0,0625	1,47	1,50	1,46	1,02
0,125	1,23	1,26	1,63	1,02
0,25	1,06	1,01	3,41	1,05
0,5	0,85	0,59	3,29	0,69
1,0	0,68	0,41	2,57	0,60

Pode observar-se que o emprego de uma concentração suficientemente baixa de DOC num veículo de propilenoglicol pode ser eficaz para obter a distribuição da dimensão das partículas desejada de DOC. A solução contendo 0,03125% de DOC obteve um MMAD de DOC que foi, aproximadamente, igual ao MMAD do aerossol. Contudo, as soluções possuindo concentrações de DOC maiores exibiram valores de MMAD de aerossol menores. As soluções possuindo concentrações de DOC maiores obtiveram igualmente valores de MMAD de DOC menores, em comparação com o MMAD de DOC da mistura contendo 0,03125% de DOC. Os valores de MMAD do primeiro componente e do aerossol de BUD, DOC, BZ e PhS em PG, estão expostos na FIG. 3.

C. Benzilo e Fenil-Salicilato em Propilenoglicol

As misturas contendo várias concentrações de BZ e 0,5% de PhS em PG foram aerossolizadas de forma a observar os efeitos da concentração de soluto nos valores de MMAD do soluto e do aerossol de cada mistura. Os valores de MMAD do soluto e do aerossol de cada mistura estão expostos na Tabela 3:

TABELA 3

Concentração de BZ em PG (%)	MMAD do aerossol (µm)	MMAD do soluto (µm)	GSD de BZ	Rácio de MMAD de soluto/aerossol
0	1,65	–	–	–
0,0625	1,73	1,82	1,52	1,05
0,125	1,81	1,89	1,52	1,04
0,25	1,79	1,84	1,50	1,03
0,5	1,32	1,34	1,46	1,02
0,5 PhS/PG	1,77	1,80	1,42	1,02

Como pode observar-se a partir da Tabela 3, o MMAD do aerossol das misturas contendo 0,0625%, 0,125% e 0,25% de BZ foram comparáveis ao MMAD do aerossol do PG puro. Os valores de MMAD de BZ das misturas contendo 0,0625%, 0,125% e 0,25% de BZ foram de 1,82, 1,89 e 1,84 µm, respectivamente. O rácio de MMAD de BZ/aerossol para as misturas de BZ/PG variou entre 1,02 e 1,05 ao longo do intervalo das concentrações de soluto testadas. O rácio de MMAD de BZ/aerossol da mistura possuindo uma concentração de PhS de 0,5% foi de 1,02. Assim, obteve-se a

co-condensação nestas misturas de BZ e PhS em PG, respectivamente, mesmo com estas concentrações relativamente altas. Isto pode atribuir-se ao facto de BZ e PhS serem consideravelmente mais voláteis do que DOC. Embora não querendo estar limitado pela teoria, os Requerentes julgam que a co-condensação pode ser difícil ou impossível de obter acima de certas concentrações do primeiro componente críticas. Estes valores críticos são geralmente específicos do primeiro componente e do componente líquido que são empregues.

2. Efeito do Ponto de Ebulição do Componente Líquido no MMAD do Componente Sólido

O aumento do rácio de MMAD de soluto/aerossol e a obtenção de uma monodispersividade substancial dos componentes sólidos possuindo volatilidades baixas, tal como DOC, podem obter-se utilizando componentes líquidos possuindo pontos de ebulição relativamente altos. Prepararam-se várias soluções de amostra adicionando uma quantidade constante de DOC (0,5% P/P) a vários líquidos para determinar o efeito do ponto de ebulição do líquido no rácio de MMAD de DOC/aerossol e no GSD do soluto.

Com referência à Tabela 4, formaram-se soluções de DOC/líquido utilizando propilenoglicol e líquidos possuindo um ponto de ebulição maior do que o propilenoglicol. Depois de aerossolização, estas soluções produziram rácios de MMAD de DOC/aerossol de 0,93, 0,95, 0,96, 1,06, 1,13 e 1,02 para EG, DPG, DEG, TEG, TetEG e OA, respectivamente. As distribuições da dimensão das partículas dos aerossóis formados por DPG, DEG, TEG, TetEG e OA foram substancialmente uniformes. Em comparação, uma solução de DOC (0,5% P/P) em PG e DMSO produziu um rácio de

MMAD de DOC/aerossol total de menos de 0,75. O emprego de um líquido com um ponto de ebulição suficientemente alto foi eficaz para obter uma distribuição da dimensão das partículas predeterminada e substancialmente monodispersa da desoxicorticosterona na solução.

TABELA 4

0,5% ^p / _p de DOC em diferentes solventes	MMAD do aerossol (µm)	MMAD do soluto (µm)	GSD do soluto	Rácio de MMAD de soluto/aerossol
PG(ponto de ebulição: 188 °C)	0,85	0,59	3,29	0,68
DMSO (189 °C)	1,17	0,03	2,34	0,03
EG (198 °C)	1,08	1,01	2,87	0,93
FORM (210 °C)	0,57	0,35	2,22	0,62
DPG (232 °C)	0,78	0,75	1,82	0,95
DEG (245 °C)	0,98	0,95	2,08	0,96
TEG (288 °C)	0,45	0,48	1,94	1,06
TetEG (326 °C)	0,61	0,69	2,12	1,13
OA (333 °C)	0,29	0,30	1,47	1,02

O DMSO e a FORM, possuindo cada um, pontos de ebulição que são maiores do que o do PG, produziram rácios de MMAD de DOC/aerossol (0,03 e 0,62, respectivamente) que foram menores do que o rácio de MMAD de DOC/aerossol de PG. Embora não querendo estar limitado pela teoria, os Requerentes julgam que outras características do líquido, tal como, por exemplo, a estrutura química, tiveram um efeito nos MMAD do soluto e do aerossol.

A FIG. 4 mostra um gráfico do rácio de DOC/aerossol total como uma função do ponto de ebulição do componente líquido. É evidente a partir da FIG. 4, que a utilização de um componente líquido possuindo um ponto de ebulição elevado teve um efeito de aumento do rácio de MMAD de soluto/aerossol.

Os especialistas da técnica reconhecerão que alguns medicamentos podem beneficiar de aerossolização CAG e inalação sem co-condensação com o veículo. Por exemplo, é conhecido que as dimensões das partículas aerodinâmicas substancialmente menores do que $0,5\ \mu\text{m}$, tal como, aproximadamente $0,1$ ou $0,2\ \mu\text{m}$, se depositam homogeneamente através de difusão de partículas do aerossol no extremo da periferia dos pulmões. É possível que alguns medicamentos, quando depositados em tais dimensões muito pequenas a partir de aerossóis possuindo veículos com um MMAD maior, possam exibir substancialmente propriedades farmacêuticas e farmacológicas ou toxicológicas substancialmente diferentes do que os medicamentos com um MMAD semelhante àquele do veículo.

Lisboa, 28 de Maio de 2012

REIVINDICAÇÕES

1. Método para gerar um aerossol possuindo um desvio (GSD) padrão geométrico desejado de um primeiro componente presente no aerossol, compreendendo os passos de:

preparação de uma solução do primeiro componente num componente líquido, de modo a que, depois de volatilização do componente líquido através da passagem da solução através de uma passagem de escoamento enquanto se aquece a solução, se forme um aerossol possuindo um GSD desejado do primeiro componente, em que a solução é preparada, de modo a que o ponto de ebulição do componente líquido e a quantidade do primeiro componente no mesmo sejam seleccionados para obter o GSD desejado do primeiro componente, e

passagem da solução através da passagem de escoamento enquanto se aquece a solução até uma temperatura suficiente para volatilizar o componente líquido, em que a passagem de escoamento compreende uma saída através da qual o primeiro componente e o componente líquido volatilizado se escoam e em que se formam partículas de aerossol.

2. Método de acordo com a reivindicação 1, em que a solução é preparada, de modo a que a quantidade do primeiro componente na mesma seja seleccionada de modo a obter um rácio desejado do diâmetro mássico médio de aerossol das partículas de aerossol de primeiro componente relativamente ao diâmetro mássico médio de aerossol das partículas de

aerossol de componente líquido.

3. Método de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que o primeiro componente está presente numa quantidade eficaz para fazer com que o rácio do diâmetro mássico médio de aerossol das partículas de aerossol de primeiro componente relativamente ao diâmetro mássico médio de aerossol das partículas de aerossol de componente líquido seja maior ou igual a, aproximadamente, 0,75, depois da formação do aerossol.
4. Método de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que o primeiro componente está presente numa quantidade eficaz para fazer com que o diâmetro mássico médio do aerossol das partículas de aerossol de primeiro componente e o diâmetro mássico médio de aerossol das partículas de aerossol de componente líquido sejam, aproximadamente, iguais, depois da formação do aerossol.
5. Método de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que o primeiro componente está presente numa quantidade eficaz para fazer com que o rácio do diâmetro mássico médio de aerossol das partículas de aerossol de primeiro componente relativamente ao diâmetro mássico médio de aerossol das partículas de aerossol de componente líquido seja menor ou igual a, aproximadamente, 0,75, depois da formação do aerossol.
6. Método de acordo com qualquer reivindicação anterior, em que a passagem de escoamento possui dimensões capilares que permitem a volatilização de, substancialmente, todo o componente líquido, quando a passagem de escoamento é

aquecida.

7. Método de acordo com qualquer reivindicação anterior, em que a solução é formada através da combinação do primeiro componente na forma de partículas sólidas com o componente líquido, em que o componente líquido compreende um solvente no qual as partículas sólidas são dissolvidas.
8. Método de acordo com qualquer reivindicação anterior, em que, pelo menos, parte do primeiro componente é volatilizado durante o aquecimento da solução.
9. Método de acordo com qualquer reivindicação anterior, em que o componente líquido volatilizado e o primeiro componente volatilizado condensam depois de mistura com o ar ambiente para formar o aerossol.
10. Método de acordo com qualquer reivindicação anterior, em que o primeiro componente compreende um medicamento adequado para tratar uma insuficiência respiratória.
11. Método de acordo com qualquer reivindicação anterior, em que o primeiro componente é budesonida.
12. Método de acordo com qualquer reivindicação anterior, em que a concentração do primeiro componente na solução é menor do que, aproximadamente, 0,5% em peso.
13. Método de acordo com qualquer reivindicação anterior, em que a concentração do primeiro componente na solução é menor do que, aproximadamente, 0,1% em peso.

14. Método de acordo com qualquer reivindicação anterior, em que o componente líquido é seleccionado do grupo consistindo em água, propilenoglicol, etilenoglicol, dipropilenoglicol, dietilenoglicol, trietilenoglicol, tetraetilenoglicol, álcool oleílico e suas misturas.
15. Método de acordo com qualquer reivindicação anterior, em que, pelo menos, algumas das partículas de aerossol compreendem o primeiro componente e o componente líquido.
16. Método de acordo com qualquer reivindicação anterior, em que, pelo menos, algumas das partículas de aerossol consistem no primeiro componente.
17. Método de acordo com qualquer reivindicação anterior, em que o primeiro componente se escoia para fora de uma saída na passagem de escoamento simultaneamente com o componente líquido volatilizado.
18. Método de acordo com qualquer reivindicação anterior, em que o diâmetro mássico médio de aerossol das partículas de aerossol é de, aproximadamente, 0,3 a 2 μm .
19. Método de acordo com qualquer reivindicação anterior, em que o desvio padrão geométrico da distribuição de dimensão das partículas do primeiro componente é menor ou igual a, aproximadamente, 2.

Lisboa, 28 de Maio de 2012

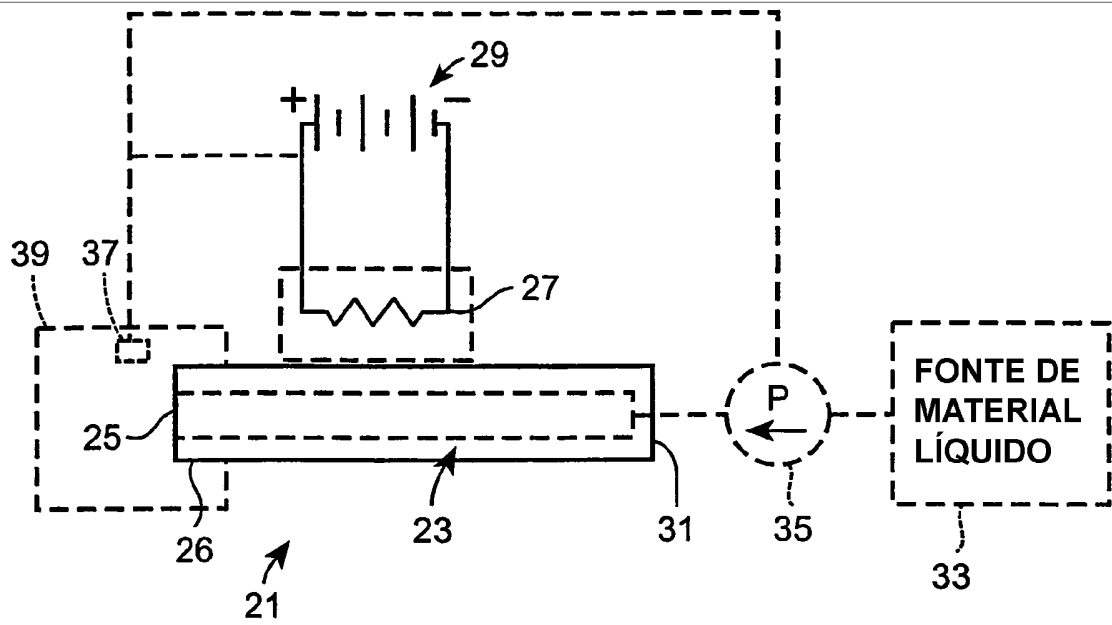


FIG. 1

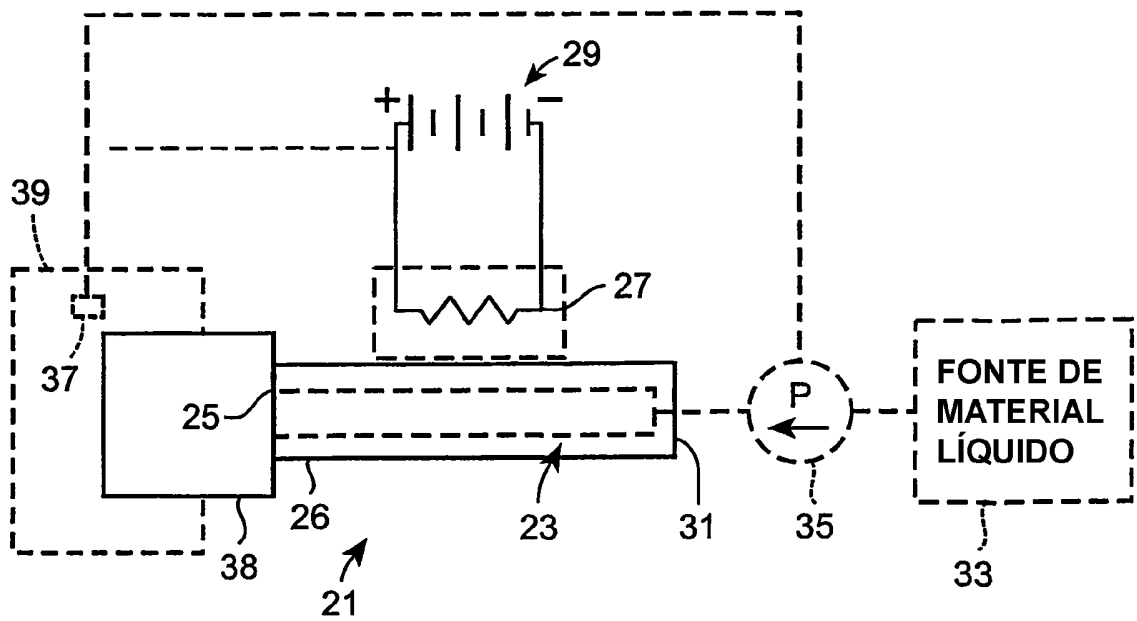


FIG. 2

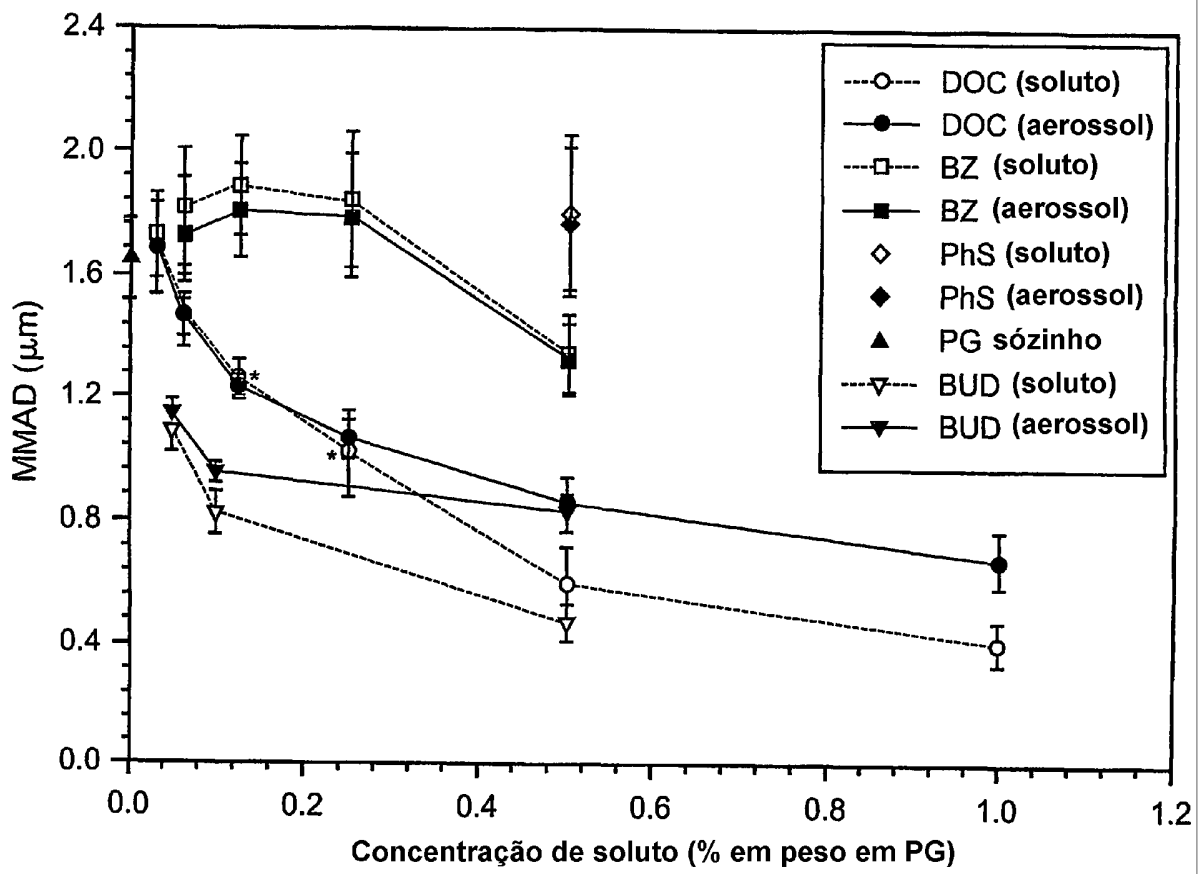


FIG. 3

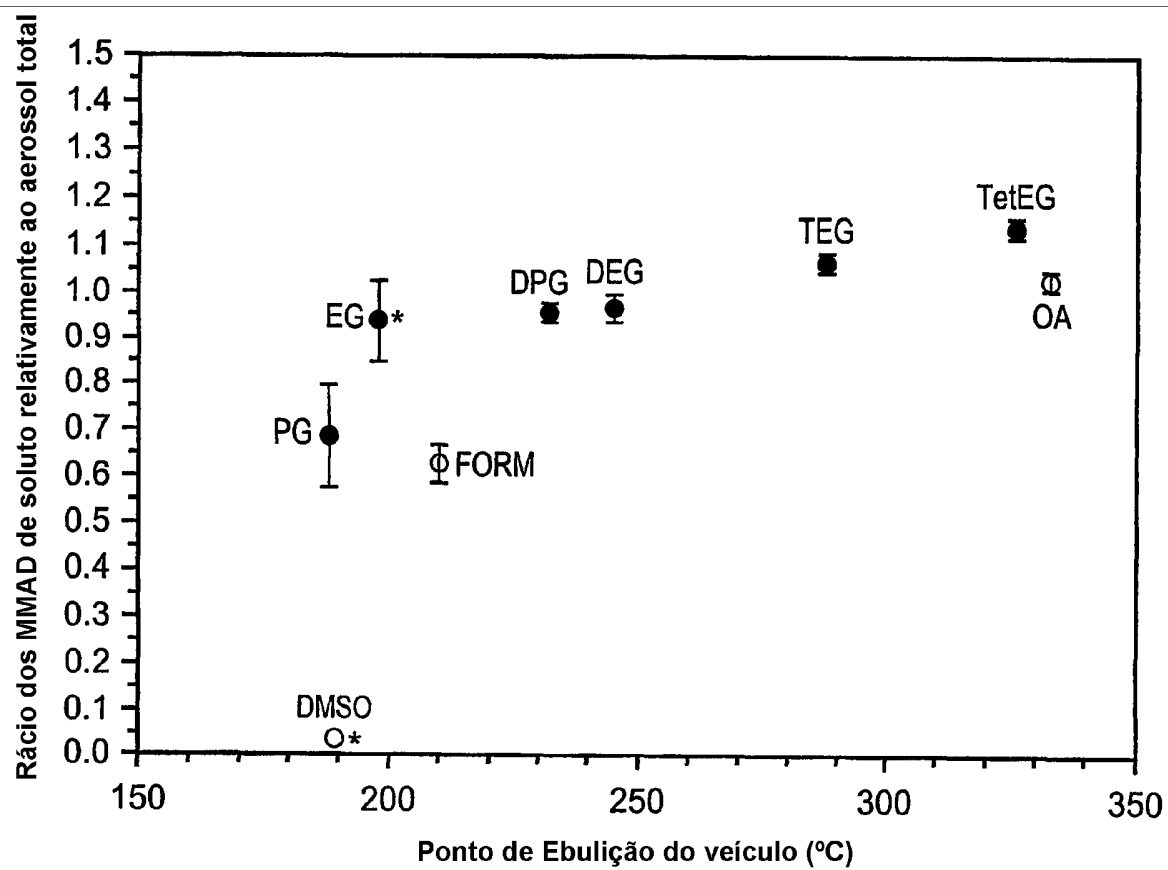


FIG. 4