

Kivonat

A találmány tárgya előre dozírozott applikátor kedvező hatású szernek fogakra való felvitelére, amelynél a kedvező hatású szer az alábbiakból álló csoportból
5 van kiválasztva: érzékeny fogakra való szerek, szuvasodás elleni szerek, fogkő elleni szerek, friss leheletet okozó szerek, vitaminok, aromák, plakkjelölőszerek és ezek keverékei.

U

PO303822

KÖZZÉTÉVE

4.1379
A2**APPLIKÁTOR KEDVEZŐ HATÁSÚ SZER FOGAKRA VALÓ
FELVITELÉRE, VALAMINT ANNAK ALKALMAZÁSA**

A jelen találmány olyan kedvező hatású szerrel ellátott, előre dozírozott appli-
5 kátorra vonatkozik, amely a szernek célzott felületre való lokalizált felvitelét
biztosítja, miközben az egyéb szájüregi szövetekkel való lehető legkisebb
érintkezést biztosít.

A dentális plakk olyan nem mineralizált mikrobás felhalmozódás, amely el-
10 lenállóan a fogak felületeire tapad. A plakk nyálglükoproteinekből származó
szerves mátrixból, valamint extracelluláris mikrobás termékekből áll, és nem
távolítható el öblítéssel vagy vízpermettel. Az összes emberi populáció esetén
általában előfordul, és ha nem távolítják el rendszeresen és teljes mértékben
fogkefe kellő alkalmazásával, és hagyják, hogy felgyűljön a fog felületein, az
15 fogászati megbetegedésekre vezethet.

A plakk áttetsző vagy fogszínű, és így nem látható könnyedén, ezért egyes
személyek gyakran nem tudnak magáról a plakk jelenlétéről, valamint annak
mennyiségéről és a szájban elfoglalt helyzetéről. A plakk hatékony leküzdésé-
20 nek egyik módszere esetén a személlyel tudatosítják, hogy mi az a plakk, és
hogy az milyen hatással van a környező szövetekre. Ezt úgy lehet megtenni,
hogy láthatóan bemutatják a plakkot az egyén fogain, ami azt bizonyítja a
személy részére, hogy a fogain olyan bakteriális lerakódás van, ami később
károsodást okozhat, és ezért aggodalmat kelt, és így motivációt jelent az irány-
25 ban, hogy jó szájhigiénias tevékenységet fejtsen ki. Plakkjelölőszerekként is-

mert színezékindikátorok felhasználása teszi lehetővé a plakk ilyen látható bemutatását.

- A jelenleg hozzáférhető jelölőszerek olyan szerves színezékek, mint például az eritrozín színezékek, a pusztán szemmel közönséges nappali körülmények között nem látható, hanem megfelelő hullámhosszúságú fény használatával láthatóvá váló fluoreszcens szintetikus színezékek, az új és a régi plakk között különbséget tevő kétszínű színezékek, stb. A további jellemző jelölőszerek között van a tartrazinsárga; a patentkék V; a kristályibolya; a ruténiumvörös; az 5-ciano-2, 3-ditoliltetrazólium-klorid; az amaránt; az FDC vörös 40; a kongóvörös; a rozanilin; a semleges vörös; a szafranin; az FDC vörös 3; az FDC kék 1; az FDC zöld 3; a 3-mas árnyalatú herkuleszöld; a fluoreszcein; a vörös betamin; és a sárga vulgaxantin.
- Az ilyen jelölőszerek felvitele — az ismert eljárás szerint — akár oldat formájában, akár pedig jelölő tabletták formájában történhet. Ezek az eljárások azal a hátránnyal terheltek, hogy az ínyszöveteket és az ajkakát megkülönböztetés nélkül megfestik, és a szín a szövetek felületén marad még akár öblítés után is, és csak fokozatosan tűnik el. Ez jelenti az egyik olyan tényezőt, ami miatt az emberek nem használják a jelölőszereket rutinszerűen.

Az US 4,992,256 számú szabadalmi leírás (Colgate-Palmolive Co., 1990) FD & C vörös No. 3 hatóanyag vizes aeroszolos permetként, rágógumiként, lapkaként és tablettaként való alkalmazását tárja fel dentális plakk pusztán szemmel való feltárására látható fény mellett.

Az US 4,431,628 számú szabadalmi leírás (Colgate-Palmolive Co., 1984) cukorrépából származó, oldatként, tablettaként, gélként, porként vagy aeroszolként formulázott természetes vörös színezék alkalmazását tárja fel arra, hogy szelektív módon a fog felületén kialakult plakkot megfessék anélkül, hogy
5 megfestenék a szomszédos szájüregi szöveteket.

A termék más formái — mint például rágótabletta, lap, por, szögletes tablettá, aeroszol, folyadékkoncentrátum — ugyancsak ismertek; ezek különféle ismert plakkjelölő hatóanyagokat foglalnak magukba.

10

Mindazonáltal nem ismert célravezető kitanítás arra vonatkozóan, hogyan lehet a fogak felületére a fenti céllal felvinni a plakkjelölőszert anélkül, hogy megfestenék a szomszédos szájüregi lágy szöveteket és az ajkak.

15 Célunk a találmánnyal a fent leírt probléma leküzdése.

Találmányunk segítségével lehetővé válik a plakkjelölőszerek kiválasztott mennyiségének applikátor alkalmazásával való, a fogakra történő felvitele, aminek révén a plakkot, lepedéket, mikrobákat és baktériumokat célzottan
20 megfestjük anélkül, hogy megfestenék a szomszédos szájüregi lágy szöveteket és az ajkak. Az applikátor hatékonyabb megoldást biztosít, mint az az általában használt eljárás, amelynek során a színezéket jelölőtabletták vagy folyadék révén viszik fel. Használata kényelmes és rendkívül gazdaságos.

25 Kitűzött célunk elérése érdekében a találmány első aspektusa szerint kedvező hatású szer felvitelére olyan applikátort alkottunk meg, amely applikátor fo-

lyékony formában lévő kedvező hatású szert hordozó eszközt tartalmaz, amely eszköz folyadékelnyelő tulajdonságú (abszorbens). Előnyösen a kedvező hatású szer az alábbiakból álló csoportból van kiválasztva: érzékeny fogakra való szerek, szuvasodás elleni szerek, fogkő elleni szerek, friss leheletet biztosító szerek, vitaminok, aromák, plakkjelölőszerek és ezek keverékei.

A találmány szerinti készség így olyan eszközt biztosít a fogyasztó számára, amellyel a szájüreg egy területét anélkül célozhatja meg, hogy a fenti szer nagy mennyiségét kellene felhasználni. Az applikátor olyan eszközt is biztosít a fogyasztó részére, amellyel speciálisan megcélozhatja azt a területet, amelynek kezelésre van szükség. Az ismert készségek csak olyan eszközt biztosítottak, amely a szájüreg, mint egész megcélzására voltak csak alkalmasak.

Az antimikrobiális szerek — amelyek fogkő elleni vagy ínygyulladás elleni hatást is biztosíthatnak — között vannak: a triklozán, a klórhexidin, a réz-, cink- és ón(II)-sók, mint például a cink-citrát, cink-szulfát, cink-glicinát, nátrium-cink-citrát és ón(II)-pirofoszfát, a vérpipacs (*Sanguinaria*) kivonata, a metronidazol, a kvaterner ammóniumvegyületek, mint például a cetilpirinídium-klorid; a biszguanidok, mint például a klórhexidin-diglükonát, hexitidin, oktenidin, alexidin; és a halogénezett biszfenolvegyületek, mint például a 2, 2'-metilénbisz-(4-klór-6-brómfenol); a gyulladásgátlószerek, mint például ibuprofen, flurbiprofen, aszpirin, indometacin, stb.

Szuvasodás elleni szerek, mint például nátrium- és ón(II)-fluorid, aminfluoridok, nátrium-monofluorfoszfát, nátrium-trimetafoszfát és kazein.

A találmány szerinti kedvező hatású szer az alábbi összetevők bármelyikét tartalmazhatja még:

plakkpufferek, mint például karbamid, kalcium-laktát, kalcium-glicerofoszfát
5 és stroncium-poliakrilátok;

vitaminok, mint például A, C és E vitaminok; növénykivonatok;

érzékenyítőszerek, például kálium-citrát, kálium-klorid, kálium-tartarát, ká-
10 lium-bikarbonát, kálium-oxalát, kálium-nitrát és stronciumsók;

fogkő elleni szerek, például alkálifém-pirofoszfátok, hipofoszfát tartalmú poli-
merek, szerves foszfonátok és foszfocitrátok, stb.;

15 biomolekulák, például bakteriocinok, antitestek, enzimek, stb.;

aromák, például borsmenta- és fodormenta-olajok;

fehérjeszerű anyagok, mint például kollagén;

20

tartósítószer;

homályosítószer;

25 színezőszerek;

pH-értéket beállító szerek;

édesítőszerek;

- 5 gyógyszerészetileg elfogadható hordozók, például keményítő, szaharóz, víz vagy víz-alkohol rendszerek, stb.;

felületaktív szerek, mint például anionos, nem ionos, kationos és zwitterionos vagy amfoter felületaktív szerek;

10

szemcsés csiszolóanyagok, mint például szilíciumdioxidok, alumíniumoxidok, kalcium-karbonátok, dikalcium-foszfátok, kalcium-pirofoszfátok, hidroxipatitok, trimetafoszfátok, oldhatatlan hexametafoszfátok, és így tovább, beleértve az agglomerált szemcsés csiszolóanyagokat, általában 3% és 60% közötti

- 15 mennyiségben a szájjápoló kompozíció tömegére vonatkoztatva;

nedvesítőszerek, mint például glicerin, szorbit, propilénglikol, xilit, laktit, stb.;

- 20 kötőanyagok és sűrítőszerek, mint például nátrium-karboximetil-cellulóz, xantángumi, gumiarábikum, stb. épp úgy, mint a szintetikus polimerek, mint például poliakrilátok és karboxivinilpolimerek, mint például Carbopol®;

- 25 az olyan polimervegyületek, amelyek javíthatják a hatóanyagok — mint például antimikrobiális szerek — eljuttatását, ugyancsak alkalmazhatóak. Az ilyen polimerekre példaként említhetők a polivinilmetiléter maleinsavanhidriddel alkotott kopolimerjei, valamint más hasonló, eljutást elősegítő polime-

rek, például a DE-A-3,942,643 számú szabadalmi leírásban (Colgate) leírtak; és

5 pufferek és sók a szájjápoló kompozíciók pH-értékének és ionerősségének puffereként.

Előnyösen a kedvező hatású szer akkora mennyiségben van jelen, amely képes a szükséges kedvező hatás biztosítására. Mindazonáltal ez messze az alatt a szint alatt maradhat, mint ami ugyanazon hatás eléréséhez szükséges fogkrém esetén. Ennek megfelelően a találmány szerinti készség a kedvező hatású szer a 0,0001% és 1% közötti tartományba, előnyösen a 0,001% és 0,5% közötti tartományba eső mértékben tartalmazza a készség folyadék-nyelő részének tömegére viszonyítva a szer felvitele után. Másképpen a szer a 0,01% és 1%, előnyösen a 0,02% és 0,7% közötti tartományba eső mennyiségben van jelen, azon folyadék tömegére viszonyítva, amelyet a fej folyadék-nyelő részébe kell bevinni, mielőtt a készség akár kiszáritott, akár pedig olyan nedves készségeként kerülne tárolásra, amelyet megfelelő módon tömítve lezárunk.

20 A találmány egy kedvező aspektusának megfelelően olyan applikátort biztosítunk, amelynél a kedvező hatású szerrel töltött folyadék-nyelő anyag az applikátornak legalább az egyik végén van elrendezve, és a folyadék-nyelő anyagot előnyösen az előtt nedvesítjük meg, hogy az applikátort érintkezésbe hozzánk a természetes vagy mesterséges szájüregi protézisekkel.

A kedvező hatású szer folyadék állapotban lehet, vagy akár kiszáritott állapotban lehet úgy, hogy azt könnyebben lehet tárolni. A kiszáritott applikátorok közvetlenül alkalmazásuk előtt lehetnek nedvesítve. A nedves applikátorok tömítve lezárt csomagolásban tárolhatóak, és így megőrzik a felhasználáshoz
5 szükséges frissességüket.

A jelen találmány egy előnyös aspektusának megfelelően egyszeri vagy többszöri használatra szolgáló applikátorokat biztosítunk, amelyek képesek arra, hogy a természetes vagy mesterséges szájüregi protézisekre a szükséges
10 mennyiségű plakkjelölőszert vigyék fel.

A találmány egy másik előnyös aspektusának megfelelően az applikátort olyan folyadékelnyelő anyaggal látjuk el, amely a folyadék vagy oldott állapotban lévő plakkjelölőszerezrel van töltve, majd azt követően ki van szárítva. Különös-
15 képpen előnyös, ha a kiszáritást vákuumszáritással hajtjuk végre. A találmány céljaira felhasználható különféle plakkjelölőszerek a merkurokróm, a bismarkbarna, az eritrozín, a brillantzöld, a fluoreszcein, a kétszínű színezékek és a bázikus fukszin, amelyek közül a leginkább előnyös szer az eritrozín.

Az előnyös színezékek között van a színezékek olyan kombinációja, amely esetén kék színt kapunk a termék használata előtt. A fogyasztók előnybe részesítik a piros színhez képest a kék színt az olyan készségek esetén, mint például amelyekre a találmány vonatkozik. Előnyös továbbá az is, ha olyan színezéket alkalmazunk, amely valójában megváltoztatja a színét a plakkal
25 való érintkezésének következtében a szájüregben úgy, hogy nem lehet kétség afelől, hogy a termék alkalmazása pusztán a színezék átvitelét eredményezi. A

szín megváltozása előnyösen kékről vagy zöldről rózsaszínre való változást eredményez.

A színezőszerek egyik előnyös kombinációja magában foglalja az FDC vörös No. 3 és az FDC kék No. 3 kombinációját. Előnyösen a vörösnek a kékhez való aránya a 150:1 és az 1:15 közötti tartományban van, előnyösebben az 50:1 és az 1:5 közötti tartományban van, és különösen előnyösen a 8:1 és az 1:1 közötti tartományban van. Az FDC vörös No. 3 mennyisége a 0,1% és 1,5% közötti tartományban van a készsége felvitt színezék tömegére viszonyítva, előnyösebben a 0,3% és 1,5% közötti, legelőnyösebben pedig a 0,6% és 1,3% közötti tartományban van. Az FDC kék No. 3 mennyisége a 0,01% és 1,8% között van a készsége felvitt színezék tömegére vonatkoztatva, előnyösebben a 0,05% és 1% közötti tartományban van, legelőnyösebben pedig a 0,1% és 0,5% közötti tartományban van. A színezékek ilyen kombinációja esetén az FDC zöld No. 3 ugyancsak alkalmazható.

Az applikátor egyszeri vagy többszöri használatra alakítható ki. Az applikátor hegye speciálisan a fogakon való alkalmazást lehetővé tevő méretben és formával alakítható ki. Átmérője tekintetében 1 mm és 10 mm, előnyösen 2 mm és 8 mm, különösen előnyösen pedig 2 mm és 6 mm között változhat. A fej alakja lehet kör alakú, elliptikus, könnyecsepp alakú, kúpos, tárcsa alakú, körte alakú és félkör alakú. Többszöri használatra való kialakítás esetén a plakkjelölőszer tartályával lehet ellátva úgy, hogy ugyanaz alkalmassá tehető a szájüregi protézisekhez való alkalmazásra, ahogyan és amikor az kívánatos. A tartály szilárd vagy folyékony állapotban lévő plakkjelölőszerrel lehet ellátva.

Az egyszeri alkalmazásra szolgáló applikátorok esetén ismert és szükséges mennyiséget biztosítunk az applikátoron lévő folyadékelnyelő anyag részeként. A teljes fogsorra való egyszeri felvitel esetén a színezék szükséges mennyisége az 1 mg és 10 mg közötti tartományban, előnyösen pedig az 1
5 mg és 5 mg közötti tartományban lehet. A tabletták általában 12 mg színezéket tartalmaznak, amelynek jelentős része kárba vész, mivel a környező szájüregi lágy szövetek ugyancsak elszíneződnek.

A folyadékelnyelő anyag természetes vagy szintetikus anyagból lehet, és az
10 alábbiak közül választható ki: vatta, szivacs vagy textil vagy bármely más abszorbens anyag. Előnyösen tartalmaz még valamilyen csiszolóanyagot is, mint például krétát, szilíciumdioxidot, perlitet, horzsakövet, vagy bármilyen más, a szájápolásban általánosan használt csiszolóanyagot.

15 Miután a plakkjelölőszert az applikátor folyadékelnyelő részébe töltöttük, az applikátort bármilyen alkalmas eszköz révén, előnyösen pedig vákuumszárítással kiszárítjuk. A szárítás időtartama változhat, és az a 3 óra és 4 óra közötti tartományban lehet, míg a szárítás közben a hőmérséklet a 60°C és 80°C közötti tartományban lehet.

20

Az applikátor alkalmasan egyesével csomagolható, avagy több darab csomagolható együtt.

Amennyiben csökkentjük a szer mennyiségét, akkor lehet, hogy az nem áll a
25 kellő mértékben rendelkezésre ahhoz, hogy megfesse a fogakat, és ezért bizonyos mértékű túladagolás szükségessé válik, ami mindazonáltal a lágy szöve-

tek megfestésével járó másik problémára vezet. Az applikátor elsősorban a fogakon kerül felhasználásra, és így a felhasznált szer mennyisége megfelelő lesz.

- 5 Mindemellett, a találmány szerinti applikátor olyan készletnek is része lehet, amely az applikátor mellett valamely szájápolási terméket is tartalmaz. Az ilyen készlet esetén a felhasználó a fehérebb fogak, frissebb lehelet, csökkent szuvasodás, csökkent plakkképződés, és csökkent ínygyulladás előnyeit élvezi, hiszen motivációs előnyhöz jut azáltal, hogy megkapja az applikátort ugyan-
- 10 abban a csomagban, amelyben a szájápoló termék van. A szájápoló termék fogkrém, szájvíz, gél, por, vagy bármely más formájú, az adott területen általánosan használt szájápoló termék lehet.

A találmányt az alábbiakban nem korlátozó szándékkal megadott példák segítségével, a csatolt rajza hivatkozva mutatjuk be. A rajzon az

15

1a és 1b ábra egyszer használatos applikátort mutat be, a

2a és 2b ábra számos más formájú és alakú applikátort mutat be, a

20

3a és 3b ábra az applikátor további kiviteli alakjait mutatja be, a

4. ábra tartállyal rendelkező applikátort mutat be, míg az

25 5. ábra fogpiszkálóval ellátott applikátort mutat be.

Példák

Az applikátor és annak előállítása

5 Az 1a és 1b ábrák egyszer használatos applikátort mutatnak be. A 2a és 2b ábrán számos más formája, alakja kerül bemutatásra. Az 1a és 1b ábrán olyan ST nyél látható, amely folyadékelnyelő LH fejjel rendelkezik az egyik végén az 1a ábrának megfelelően, illetve mindkét végén az 1b ábrának megfelelően. Tartály biztosított a többszöri használat lehetővé tételére. A folya-
10 dékelnyelő LH fej vattából készült, és 0,2 ml 2%-os eritrozín színezékkel volt megtöltve. Az applikátort vákuumban 3 óra alatt 80°C-on kiszárítottuk.

A 3a és 3b ábrán olyan találmány szerinti applikátor látható, amely folyadék-
elnyelő LH fejet és ST nyelet tartalmaz, valamint olyan FS gyűrűszerű résszel
15 is el van látva, ami lehetővé teszi egy ujj beillesztését. Így a felvitel megold-
ható egyetlen ujj használatával. Ezen a módon a készség felhasználható a
szájüreg nehezen elérhető részeiben is.

A 4. ábrán olyan találmány szerinti applikátor látható, amely a felviendő fo-
20 lyadékot tároló R tartállyal rendelkezik. Ezen a módon biztosítani lehet a
többszöri használatot.

Az 5. ábrán látható applikátor ST nyelet, folyadékelnyelő LH fejet, valamint
fogpiszkálót tartalmaz. A fogpiszkáló ebben az esetben a folyadékelnyelő LH
25 fejjel ellentétes végén helyezkedik el, mindazonáltal ez nem szigorúan szük-
ségszerű, jöllehet előnyös.

Kombinált színezékek

A pamacsot érintkezésben tartjuk az első, FDC vörös színezékkel 1 percig.

- 5 Ezt követi a második, FDC kék színezék 1 percen át. A pamacsot ezután 90°C-on 1 óra időtartam erejéig kiszárítjuk.

FDC vörös No. 3	FDC kék No. 3	a pamacs színe	jelölőszín (rózsaszín?)
0,3%	0,3%	ibolya	rendben
0,2%	0,25%	sötétkék	rendben
0,3%	0,2%	kékesibolya	rendben
0,5%	0,25%	kék	rendben
0,6%	0,2%	kék	jó
1,25%	0,2%	kékeszöld	jó
1,25%	0,4%	zöldesfekete	rendben

Következtetések

10

A pamacs színe kék volt, amit 0,6% FDC vörös és 0,2% FDC kék kombinációjával értünk el. A felvitel után kapott szín kék volt, és a megjelölt plakk rózsaszínű volt.

- 15 A plakk megjelölését 1,25% FDC vörös és 0,2% FDC kék alkalmazása esetén találtuk a legjobbnak. A pamacs színe kékeszöld volt.

Az applikátor hatékonyságának vizsgálata

Két csoportra osztottunk egy kitanított önkéntesekből álló panelt. Az egyik
5 csoportot felkértük arra, hogy használják az applikátort, míg a másik csoportot
arra, hogy rágjanak el egy eritrozint tartalmazó tablettát a napi első fogmosás
előtt. Azt az applikátort bocsátottuk rendelkezésre, amely mindkét végén erit-
rozint tartalmazó megtöltött folyadékelnyelő fejjel rendelkezett. A paneltago-
kat megkértük, hogy nedvesítsék meg az applikátor egyik végét, és körülbelül
10 1 percen át mozgassák azt a fogsoruk felülete mentén úgy, hogy ezt a tevé-
kenységet tükröben szemlélik. A plakk jelenléte azonnal látható. A tablettá
ugyancsak felfedte a plakkot, amennyiben az ott volt a fogakon. A paneltago-
kat megkértük, hogy ezután tisztítsák meg a fogukat a szokásos módon, vala-
milyen fogápolószer és fogkefe felhasználásával. Miután a kefével való tisztítás
15 véget ért, és a szájukat vízzel kiöblítették, az applikátor másik végét az előző-
höz hasonlóan használták arra, hogy megjelöljék a plakkot, amennyiben az
jelen volt.

A szájüregi lágy szövet minimális mértékben vagy egyáltalán nem színeződött
20 el abban az esetben, ha a találmány szerinti applikátort használták, azonban
mélyvörös elszíneződés volt látható, amennyiben az eritrozint tartalmazó tab-
lettát rágták el, és ez körülbelül 2 órán át megmaradt. Mindazonáltal a foga-
kon lévő plakk megjelölése a kefével való tisztítás műveletét mindkét esetben
ugyanolyan mértékben segítette.

Szabadalmi igénypontok

1. Applikátor kedvező hatású szer fogakra való felvitelére, *azzal jellemezve, hogy az applikátor nyelet (ST) és folyadékelnyelő részt tartalmaz.*
5
2. Az 1. igénypont szerinti applikátor, *azzal jellemezve, hogy a kedvező hatású szer az alábbiakból álló csoportból van kiválasztva: érzékeny fogakra való szerek, szuvasodás elleni szerek, fogkő elleni szerek, friss leheletet okozó szerek, vitaminok, aromák, plakkjelölőszerek és ezek keverékei.*
10
3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti applikátor, *azzal jellemezve, hogy a kedvező hatású szer plakkjelölőszer.*
4. Az 1. igénypont szerinti applikátor, *azzal jellemezve, hogy az applikátor nyelet (ST) és applikátor fejet (LH) tartalmaz, a fej (LH) plakkjelölő oldat elnyelésére folyadékelnyelő anyagot tartalmaz.*
15
5. A 3. igénypont szerinti applikátor, *azzal jellemezve, hogy az applikátor fejben (LH) kiszáritott plakkjelölőszert tartalmaz.*
20
6. Az 1., 3. vagy 4. igénypontok bármelyike szerinti applikátor alkalmazása plakkjelölőszerek fogakra való felvitelére, *azzal jellemezve, hogy először megnedvesítjük a készséget, majd alkalmazzuk a fogakra.*

4 oldal done
UT

Fig.1a.

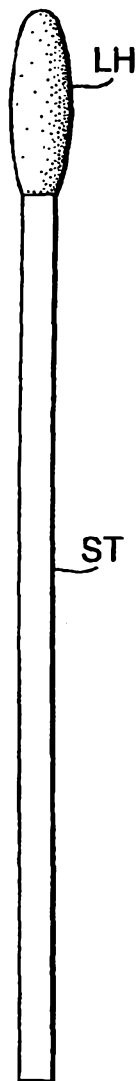


Fig.1b.

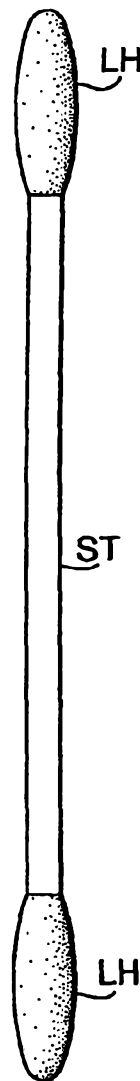
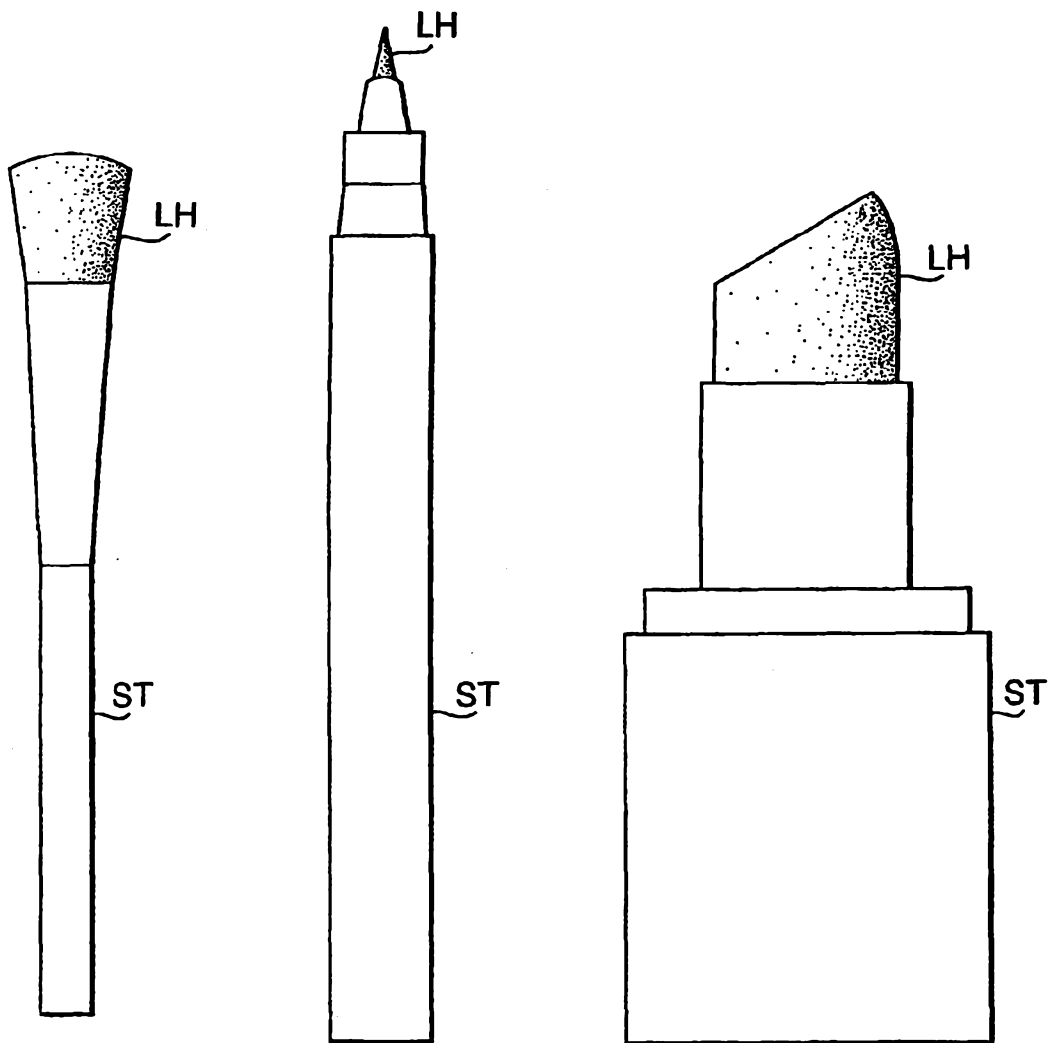


Fig.2a.



3/4

Fig.2b.

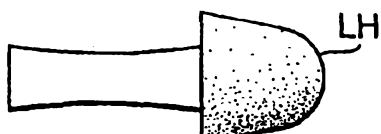
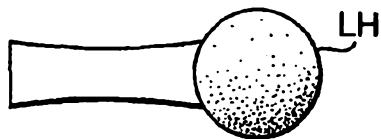
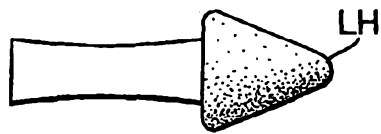
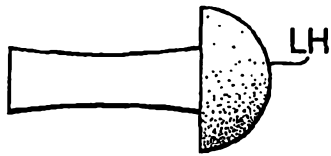
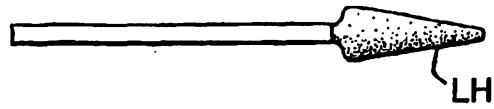


Fig.3a.

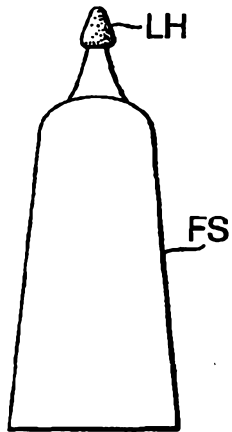


Fig.3b.

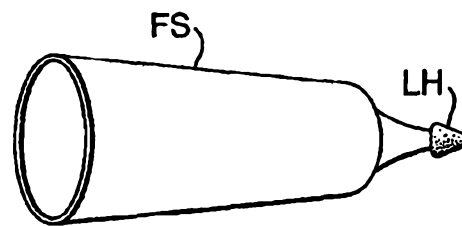


Fig.4.

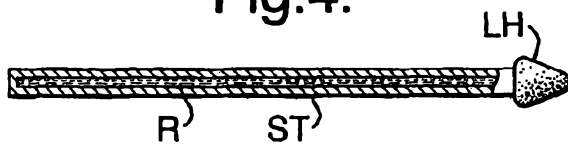


Fig.5.

