

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 552 404

②1 N° d'enregistrement national :

83 15249

⑤1 Int Cl⁴ : B 65 D 81/32, 51/20.

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 26 septembre 1983.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 13 du 29 mars 1985.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

⑦1 Demandeur(s) : *LABORATOIRES MERCK SHARP &
DOHME - CHIBRET.* — FR.

⑦2 Inventeur(s) : Jean-Claude Paoletti.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Cabinet Regimbeau, Corre, Martin,
Schrimpf, Warcoin, Ahner.

⑤4 Ensemble de préparation et de délivrance d'une solution, bouchon obturateur pour cet ensemble et procédé de fabrication de ce bouchon.

⑤7 Cet ensemble comprend un premier flacon 10 contenant un premier composant liquide, avec une tête allongée 13; un second flacon 20 contenant un second composant, liquide ou solide; un obturateur 30 de ce second flacon présentant un évidement 33 de forme homologue de la tête du premier flacon, et dans lequel celle-ci vient par exemple se visser. Le fond de l'évidement est constitué par une membrane 31 en matériau déformable comprenant un orifice axial 32 fermé de manière étanche, en l'absence de déformation de la membrane, par la constriction radiale propre du matériau de la membrane.

Le vissage du premier flacon dans l'obturateur produit une déformation axiale de la membrane et une distension radiale de l'orifice permettant, de manière réversible, la mise en communication des deux flacons.



FR 2 552 404 - A1

D

La présente invention concerne un ensemble de préparation et de délivrance d'une solution ainsi qu'un bouchon pour cet ensemble et son procédé de fabrication.

Généralement, un tel ensemble est présenté à l'utilisateur sous forme extemporanée, c'est-à-dire à préparer au moment de l'utilisation.

Un premier flacon contient le solvant et un second flacon contient la substance à dissoudre, par exemple sous forme lyophilisée ; cette substance peut être également sous forme liquide, la solution étant alors préparée par mélange de deux composants liquides au moment de l'emploi.

Pour préparer la solution, l'utilisateur débouche les deux flacons, verse le solvant dans le second flacon contenant la substance à dissoudre, et rebouche celui-ci avant de l'agiter pour parfaire la dissolution ou le mélange des deux composants.

Cette manipulation n'est pas toujours aisée, les flacons étant souvent de petite taille. Une certaine habileté est nécessaire, il existe toujours un risque de renversement d'une partie du solvant au moment où l'utilisateur verse celui-ci dans le second flacon et au moment où il le rebouche, notamment dans le cas où ce rebouchage est effectué au moyen d'une tétine d'instillation souvent difficile à adapter sur le flacon.

En outre, du fait que les deux flacons doivent être débouchés, il existe également des risques de souillure par les doigts de l'utilisateur au moment de la préparation ou à celui du rebouchage du second flacon ; il n'est donc pas possible de garantir que la préparation, faite de cette manière, soit parfaitement stérile.

Un des buts de l'invention est de remédier à ces

inconvénients en proposant un ensemble permettant la préparation stérile de la solution. L'ensemble selon l'invention ne nécessite, en effet, aucun débouchage des récipients.

A cette fin, l'ensemble selon l'invention comporte :

- 5 . un premier flacon contenant le premier composant liquide, dont le col se termine par une tête allongée traversée par un conduit longitudinal mettant en communication l'intérieur du flacon avec l'extérieur,
- . un second flacon contenant le second composant, liquide
10 ou solide,
- . un obturateur de ce second flacon, présentant sur sa face extérieure un évidement de forme homologue de celle de la tête du premier flacon, et dont le fond n'est séparé de l'intérieur du second flacon que par une mem-
15 brane mince en matériau élastiquement déformable,

cette membrane étant en outre traversée de part en part par un orifice axial fermé de manière étanche, en l'absence de déformation de la membrane, par la constriction radiale propre du matériau de la membrane,

- 20 l'enfoncement de la tête du premier flacon dans l'évidement de l'obturateur produisant une déformation axiale de la membrane et une distension radiale de l'orifice ouvrant un passage pour un liquide au travers de la membrane, de telle sorte que ce passage permet un transfert de liquide
25 d'un flacon dans l'autre après que ces deux flacons aient été réunis,

- des moyens étant en outre prévus pour produire une pression différentielle entre les atmosphères des deux flacons pour forcer le transfert, dans le second flacon, du
30 liquide contenu dans le premier flacon.

Avantageusement, l'évidement de l'obturateur est pourvu intérieurement d'un filetage, la tête du premier

flacon étant pourvue extérieurement d'un filetage homologue, pour permettre la solidarisation par vissage des deux flacons.

5 En variante, l'évidement de l'obturateur peut être un évidement cylindrique de dimension radiale légèrement inférieure à la dimension radiale de la tête, cylindrique, du premier flacon, l'enfoncement de la tête du premier flacon dans l'obturateur produisant une déformation radiale de l'obturateur assurant son serrage sur la
10 tête du premier flacon pour permettre la solidarisation des deux flacons.

De préférence, l'orifice axial de l'obturateur est formé par préperçage de la membrane, sans enlèvement de matière. Ce préperçage peut par exemple être réalisé
15 par enfoncement au travers de la membrane d'une aiguille pleine, lors d'une étape d'emboutissage au moment de la fabrication du bouchon obturateur.

Avantageusement, l'obturateur possède une surface supérieure de butée sensiblement plane, la tête
20 du premier flacon s'étendant, en saillie au-dessus d'un épaulement du col de ce flacon, d'une hauteur supérieure à la profondeur que présente l'évidement par rapport à la surface supérieure de l'obturateur, la déformation axiale de la membrane étant limitée par venue en butée de l'épaulement
25 du col du premier flacon contre la surface supérieure de l'obturateur du second flacon.

L'ensemble peut être réalisé selon un premier mode de réalisation, dans lequel la pression différentielle entre les atmosphères des deux flacons est produite par
30 compression extérieure de la paroi du premier flacon, celui-ci étant réalisé en un matériau déformable.

Dans un second mode de réalisation, la pression

différentielle entre les atmosphères des deux flacons résulte d'un vide pratiqué à l'intérieur du second flacon, celui-ci étant réalisé en un matériau rigide.

5 Dans un troisième mode de réalisation, le premier flacon présente un corps rigide de forme générale cylindrique dans lequel coulisse un piston mobile sous l'effet d'une action extérieure, de manière à créer la pression différentielle nécessaire pour forcer le transfert de liquide d'un flacon dans l'autre.

10 D'autres caractéristiques et avantages de l'invention apparaîtront à la lecture de la description détaillée ci-dessous, faite en référence aux dessins annexés, sur lesquels :

15 . la figure 1 représente l'ensemble de préparation selon le premier mode de réalisation de l'invention, comprenant un premier flacon souple et un second flacon rigide, ce dernier étant vu en coupe ainsi que l'obturateur dont il est pourvu,

20 . les figures 2 à 8 expliquent la manière dont les deux flacons coopèrent grâce à l'obturateur pour réaliser la préparation du soluté,

. la figure 9 représente l'ensemble selon le troisième mode de réalisation précité, dans lequel le premier flacon forme corps de seringue,

25 . la figure 10 est homologue de la figure 1, pour un ensemble selon le second mode de réalisation,

. les figures 11 et 12 explicitent le fonctionnement de l'ensemble selon ce second mode de réalisation,

30 . la figure 13 est une variante du second flacon de la figure 10,

. la figure 14 est une variante de réalisation de la figure 10,

. les figures 15 et 16 explicitent le fonctionnement de cette variante,

. la figure 17 est une vue détaillée, en coupe, du bouchon obturateur selon l'invention.

5 Sur la figure 1, qui correspond au premier mode de réalisation, le premier flacon 10 comprend une enveloppe 11 en matériau souple contenant un composant liquide 12. Ce flacon est fermé à sa partie supérieure par un obturateur présentant une tête allongée 13 traversée
10 par un canal longitudinal permettant la mise en communication du contenu avec l'atmosphère et l'expulsion de ce contenu par pression sur l'enveloppe souple 11. La tête 13 porte un filetage 14 sur lequel est vissé un bouchon de protection 70 protégeant la tête 13 en dehors des périodes
15 d'utilisation. Un couvercle transparent 80 peut être également emboîté sur ce premier flacon.

Le second flacon 20 comprend une enveloppe rigide 21, par exemple en matière plastique ou en verre contenant le second composant 22, liquide ou solide (par exemple
20 sous forme de lyophilisat). Ce second flacon est prolongé par un col cylindrique 23 dans lequel vient s'emboîter un obturateur 30.

Cet obturateur est représenté plus en détail figure 17 : il comprend un évidement 33 en partie supérieure,
25 dont le fond n'est fermé que par une mince membrane 31 traversée de part en part par un orifice axial 32 fermé de manière étanche, en l'absence de déformation de la membrane, par la constriction radiale propre du matériau de la membrane. Cette membrane est en matériau élastiquement déformable, de
30 sorte que toute pression exercée sur le fond 37 de l'évidement 33, qui est par exemple un fond plat, va produire une déformation axiale de la membrane et une distension radiale

de l'orifice ouvrant un passage pour un liquide au travers de l'orifice axial 32.

5 L'orifice axial est de préférence formé par préperçage de la membrane, sans enlèvement de matière, par exemple par enfoncement au travers de la membrane 31 d'une aiguille pleine de diamètre compris entre 1,5 et 3 mm, pour une épaisseur de membrane e comprise entre 0,5 et 1,5 mm.

10 Cette étape de préperçage peut être par exemple simultanée avec une étape d'emboutissage du bouchon, après moulage de celui-ci dans un matériau élastiquement déformable, par exemple un élastomère ou caoutchouc traditionnel tel que celui utilisé dans le domaine médical pour les injections.

15 L'évidement 33 du bouchon est par ailleurs muni d'un filetage intérieur 34 homologue du filetage 14 de la tête du premier flacon. La surface supérieure du bouchon est une surface plane qui servira d'épaulement de butée, comme on le verra par la suite. Enfin, la surface latérale 20 36 est une surface cylindrique de révolution permettant l'enfoncement à force de l'obturateur dans le col 23 cylindrique du second flacon.

L'obturateur enfoncé dans ce flacon (figure 1) est en outre maintenu en permanence sur celui-ci par une 25 bague 40 sertie entre la surface supérieure 35 de l'obturateur et une saillie périphérique 24 du col du second flacon. (ce mode de fixation n'est cependant donné qu'à titre purement indicatif, et de nombreux autres moyens peuvent être envisagés pour assurer la fixation de l'obtu- 30 rateur sur le flacon).

En outre, avant la mise en service, l'évidement de l'obturateur est fermé par un disque 50, par exemple en aluminium, lui-même maintenu par une seconde bague sertie 60 qui sera arrachée au moment de la mise en service.

Pour procéder à la mise en service de l'ensemble, l'utilisateur présente (figure 2) la tête 13 du premier flacon 10 en regard avec l'évidement 33 de l'obturateur du second flacon 20.

5 Le vissage de la tête 13 dans l'évidement (figure 3) amène en contact l'extrémité 15 de cette tête (qui peut être par exemple de forme arrondie) avec le fond 37 de l'évidement de l'obturateur. En continuant le vissage, l'enfoncement de la tête va produire une défor-
10 mation de la membrane 31, comme indiqué plus haut, pour permettre la distension de l'orifice 32 et la mise en communication des deux flacons.

 Avantageusement, la course de la tête du flacon, et donc l'amplitude de la déformation, est limitée
15 par venue en butée d'un épaulement 15 à la base de la tête du premier flacon avec la surface supérieure 35 de l'obturateur : de cette manière, la déformation de la membrane 31 reste élastique et donc réversible, le retrait du premier flacon par dévissage assurant l'obturation
20 étanche du second flacon.

 L'utilisateur exerce ensuite (figure 4) une pression sur les parois du premier flacon, de manière à faire passer la totalité du liquide contenu dans celui-ci dans le second flacon, où s'opère alors la dissolution
25 du lyophilisat. Le mélange ainsi formé est homogénéisé par agitation (figure 5) de l'ensemble formé par les deux flacons. On notera cependant que, si l'on souhaite simplement conserver le mélange préparé dans le second flacon, le premier flacon peut être dévissé et jeté,
30 l'agitation pouvant être réalisée avec le seul second flacon, grâce à la fermeture étanche résultant du retour de la membrane à sa position initiale.

 On peut également souhaiter que le mélange se retrouve dans le premier flacon : on procède alors

au transvasement de ce mélange (figure 6) par retournement de l'ensemble puis pressions et relâchements successifs sur l'enveloppe du premier flacon. Une fois tout le liquide transvasé dans ce dernier, on le sépare du second flacon (figure 7) : le mélange est alors prêt à être délivré (figure 8), la tête 13 du premier flacon faisant alors office de tête d'instillation.

Dans un autre mode de réalisation, représenté figure 9, le premier flacon 110 n'est pas un flacon souple, mais un corps de seringue cylindrique 111, rigide, dans lequel coulisse un piston 115 sous l'action d'une tige de seringue 116.

Dans ce cas, la solidarisation des deux flacons 110 et 120 peut être réalisée non plus par vissage, mais par enfoncement ; l'évidement de l'obturateur 130 est alors un évidement cylindrique de dimension radiale légèrement inférieure à la dimension radiale de la tête 113 de la seringue, qui est également cylindrique, la solidarisation étant assurée par enfoncement à force de la tête 113 dans l'obturateur déformable 130. Une fois le mélange effectué et la solution transférée dans le corps de seringue 111, celle-ci est séparée du second flacon 120 et une aiguille d'injection est adaptée sur la tête 113. Cette manière de procéder présente davantage, par rapport à la technique classique où un bouchon en caoutchouc est percé par l'aiguille d'injection (donc par une aiguille creuse), de ne produire aucune particule de caoutchouc qui vienne contaminer la solution au moment du perçage.

Un autre mode de réalisation est représenté sur les figures 10 à 12 : les deux flacons 210 et 220 sont rigides, et un vide a été pratiqué dans l'atmosphère du second flacon 220 pour permettre par la suite le transfert

du liquide d'un flacon dans l'autre. Le flacon 220 est fermé par un obturateur 230 identique à celui décrit précédemment en référence à la figure 17, l'étanchéité de la membrane en l'absence de déformation assurant le
5 maintien du vide dans le flacon.

Ce flacon est en outre pourvu à sa partie inférieure d'un orifice de mise à l'air libre 224 obturé normalement par un bouchon 225, par exemple enfoncé à force.

10 Lorsque les deux flacons sont réunis par vissage (figure 11) le vide présent dans le flacon 220 va produire une aspiration du liquide du flacon 210, dès que la déformation de la membrane sera suffisante pour réaliser la mise en communication des deux flacons.

15 Le transvasement dans le premier flacon 210 est assuré (figure 12) par retournement de l'ensemble et retrait du bouchon 225 : la mise à la pression atmosphérique de l'atmosphère du flacon 220 produit un refoulement du liquide vers le flacon 210.

20 En variante, pour améliorer les conditions de stérilité de la préparation, il est possible de donner au second flacon 220 la forme représentée figure 13. Le corps 221 de ce flacon a alors une forme cylindrique, et un piston 226 permet de séparer le contenu du flacon de
25 l'orifice 224, tout en permettant par coulisement la mise à la pression atmosphérique au moment du retrait du bouchon 225.

Dans une autre variante, représentée figures 14 à 16, le premier flacon 310 est muni de deux têtes 313, 315, l'une à son sommet et l'autre à son fond. La tête 315 joue le même rôle qu'indiqué précédemment, en venant se visser dans l'évidement du flacon 320. Cette tête peut
30

par exemple être obturée par un téton 316 arrachable au moment de la mise en service.

Une fois les deux flacons solidarisés (figure 15) le contenu est, comme précédemment, aspiré du premier
5 flacon 310 vers le second flacon 320 en raison du vide pratiqué dans l'atmosphère de ce dernier.

L'ensemble peut être alors directement utilisé après retournement (figure 16), sans désolidarisation des deux flacons : c'est alors la seconde tête 313 qui
10 sert à l'instillation du mélange. Cette tête était restée jusqu'alors protégée et obturée de manière étanche par un capuchon 370, par exemple maintenu par vissage.

L'invention, dans ses diverses formes de réalisation, s'applique au conditionnement et à la préparation
15 de nombreuses substances, telles que par exemple la dissolution de la pilocarpine (à l'état solide) dans une solution de timolol.

REVENDICATIONS

1. Un ensemble de préparation et de délivrance d'une solution obtenue à partir de deux composants dont l'un au moins est liquide, caractérisé en ce qu'il comprend :

- 5 . un premier flacon (10) contenant le premier composant (12) liquide, dont le col se termine par une tête allongée (13) traversée par un conduit longitudinal mettant en communication l'intérieur du flacon avec l'extérieur,
- 10 . un second flacon (20) contenant le second composant (22), liquide ou solide,
 - 15 . un obturateur (30) de ce second flacon, présentant sur sa face extérieure un évidement (33) de forme homologue de celle de la tête du premier flacon, et dont le fond n'est séparé de l'intérieur du second flacon que par une
 - 20 membrane mince (31) en matériau élastiquement déformable, cette membrane étant en outre traversée de part en part par un orifice axial (32) fermé de manière étanche, en l'absence de déformation de la membrane, par la constriction radiale propre du matériau de la membrane,
 - 25 l'enfoncement de la tête du premier flacon dans l'évidement de l'obturateur produisant une déformation axiale de la membrane et une distension radiale de l'orifice ouvrant un passage pour un liquide au travers de la membrane, de
 - 30 telle sorte que ce passage permet un transfert de liquide d'un flacon dans l'autre après que ces deux flacons aient été réunis,

des moyens étant en outre prévus pour produire une pression différentielle entre les atmosphères des deux flacons pour forcer le transfert, dans le second flacon, du liquide contenu dans le premier flacon.

2. Un ensemble selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'évidement de l'obturateur est pourvu intérieurement d'un filetage (34), la tête du premier flacon étant pourvue extérieurement d'un filetage homologue (14), pour permettre la solidarisation par vissage des deux flacons.

3. Un ensemble selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'évidement de l'obturateur est un évidement cylindrique de dimension radiale légèrement inférieure à la dimension radiale de la tête, cylindrique, du premier flacon, l'enfoncement de la tête du premier flacon dans l'obturateur produisant une déformation radiale de l'obturateur assurant son serrage sur la tête du premier flacon pour permettre la solidarisation des deux flacons.

4. Un ensemble selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'orifice axial de l'obturateur est formé par préperçage de la membrane, sans enlèvement de matière.

5. Un ensemble selon la revendication 1, caractérisé en ce que la membrane de l'obturateur est formée par une paroi mince (37), plane, formant le fond de l'évidement, la tête du premier flacon possédant, à son extrémité (15) une forme arrondie.

6. Un ensemble selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'obturateur possède une surface supérieure de butée sensiblement plane, la tête du premier flacon s'étendant, en saillie au-dessus d'un épaulement du col de ce flacon, d'une hauteur supérieure à la profondeur que présente l'évidement par rapport à la surface supérieure de l'obturateur, la déformation axiale de la membrane étant limitée par venue en butée de l'épaulement du col du premier flacon contre la surface supérieure de l'obturateur du second flacon.

7. Un ensemble selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'obturateur est une pièce de révolution comprenant une surface latérale extérieure (36) cylindrique homologue de la surface intérieure, cylindrique, du col du second flacon sur lequel l'obturateur vient s'emboîter à force.

8. Un ensemble selon la revendication 7, caractérisé en ce qu'il comprend en outre une bague (40) de maintien de l'obturateur sur le second flacon, sertie entre la surface supérieure de l'obturateur et le bord inférieur d'une saillie périphérique du col du second flacon.

9. Un ensemble selon la revendication 1, caractérisé en ce que la pression différentielle entre les atmosphères des deux flacons est produite par compression extérieure de la paroi (11) du premier flacon, celui-ci étant réalisé en un matériau déformable.

10. Un ensemble selon la revendication 1, caractérisé en ce que la pression différentielle entre les atmosphères des deux flacons résulte d'un vide pratiqué à l'intérieur du second flacon, celui-ci étant réalisé en un matériau rigide.

11. Un ensemble selon la revendication 10, caractérisé en ce que le fond du second flacon possède un orifice (224) de mise à la pression atmosphérique, cet orifice étant initialement obturé, et ouvert après un premier transfert de liquide du premier flacon vers le second flacon et un retournement des deux flacons, de manière à permettre un second transfert inverse de liquide, du second flacon vers le premier.

12. Un ensemble selon la revendication 11, caractérisé en ce que le second flacon présente un corps

(221) de forme générale cylindrique dans lequel coulisse un piston séparateur (226) isolant le contenu du flacon de l'orifice de mise à la pression atmosphérique.

5 13. Un ensemble selon la revendication 1, caractérisé en ce que le premier flacon présente un corps rigide (111) de forme générale cylindrique dans lequel coulisse un piston (115) mobile sous l'effet d'une action extérieure, de manière à créer la pression différentielle nécessaire pour forcer le transfert de liquide d'un flacon
10 dans l'autre.

14. Un ensemble selon la revendication 13, caractérisé en ce que le corps du premier flacon est un corps de seringue, la tête (113) de ce flacon pouvant, après séparation d'avec le second flacon, recevoir une
15 aiguille d'injection.

15. Un ensemble selon l'une des revendications 9 et 10, caractérisé en ce que le premier flacon est un flacon en matériau souple dont la tête forme tête d'ins-
20 tillation, après séparation d'avec le second flacon.

16. Un ensemble selon l'une des revendications 9 et 10, caractérisé en ce que le premier flacon est un flacon en matériau souple dont le fond est pourvu d'une seconde tête (315) formant tête d'instillation, après
25 retournement des deux flacons mais sans séparation de ceux-ci.

17. Un bouchon obturateur (30) pour un ensemble de préparation et de délivrance d'une solution selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il présente sur sa face extérieure un évidement (33) fermé en
30 son fond par une membrane mince (31) en matériau élastique-ment déformable, traversée de part en part par un orifice axial (32) fermé de manière étanche, en l'absence de défor-

mation de la membrane, par la constriction radiale propre du matériau de la membrane.

5 18. Un bouchon obturateur selon la revendication 17, caractérisé en ce que l'évidement est pourvu intérieurement d'un filetage (34) homologue d'un filetage correspondant pratiqué sur la tête du premier flacon.

10 19. Un bouchon obturateur selon la revendication 17, caractérisé en ce que l'évidement est un évidement cylindrique de dimension radiale légèrement inférieure à la dimension radiale de la tête, cylindrique, du premier flacon.

20. Un bouchon obturateur selon la revendication 17, caractérisé en ce qu'il possède une surface supérieure de butée (35) sensiblement plane.

15 21. Un bouchon obturateur selon la revendication 17, caractérisé en ce que l'obturateur est une pièce de révolution comprenant une surface latérale extérieure (36) cylindrique permettant l'enfoncement de l'obturateur dans le col cylindrique d'un flacon.

20 22. Un bouchon obturateur selon la revendication 17, caractérisé en ce que l'orifice axial est formé par préperçage de la membrane, sans enlèvement de matière.

25 23. Un bouchon obturateur selon la revendication 22, caractérisé en ce que le préperçage est réalisé par enfoncement au travers de la membrane d'une aiguille pleine de diamètre compris entre 1,5 et 3 mm, pour une épaisseur de membrane comprise entre 0,5 et 1,5 mm.

24. Un bouchon obturateur selon la revendication 17, caractérisé en ce que la membrane est formée par une paroi mince (37), plane, formant le fond de l'évidement.

30 25. Un procédé de fabrication d'un bouchon obturateur selon l'une des revendications 17 à 23, caractérisé en ce qu'il comprend, après moulage dans un matériau

élastiquement déformable, une étape d'emboutissage du bouchon et de perçage de l'orifice par perforation de la membrane au moyen d'une aiguille pleine enfoncée axialement.

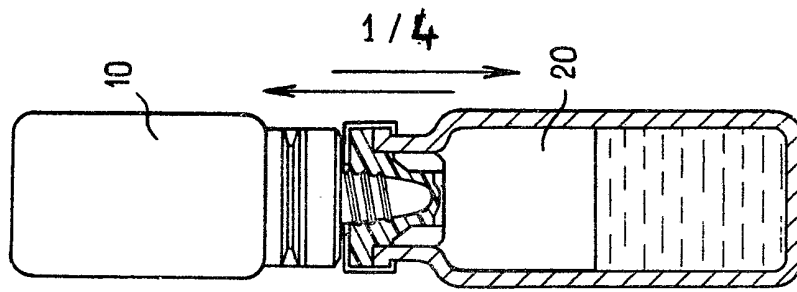
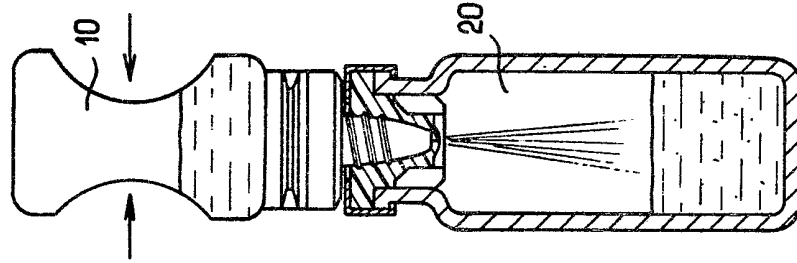


FIG. 5



FIG_4

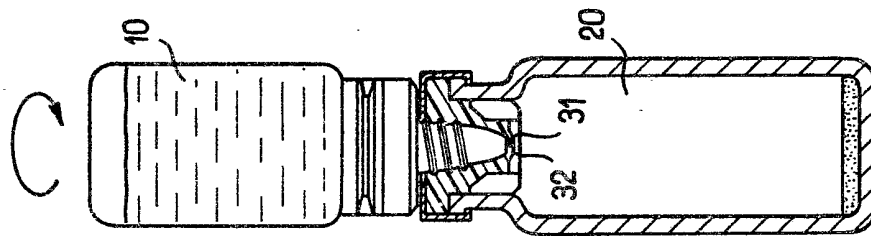


FIG. 3

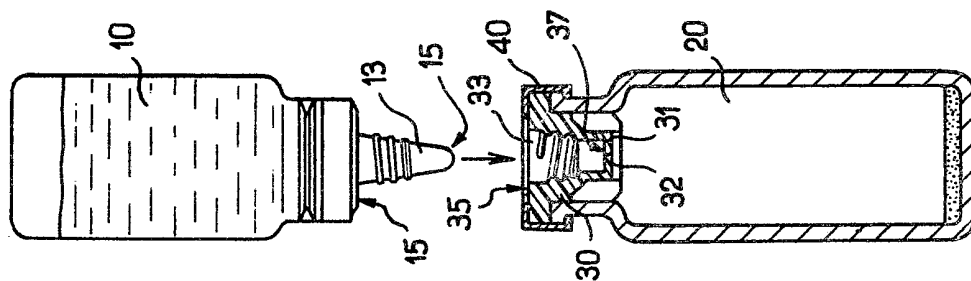


FIG. 2

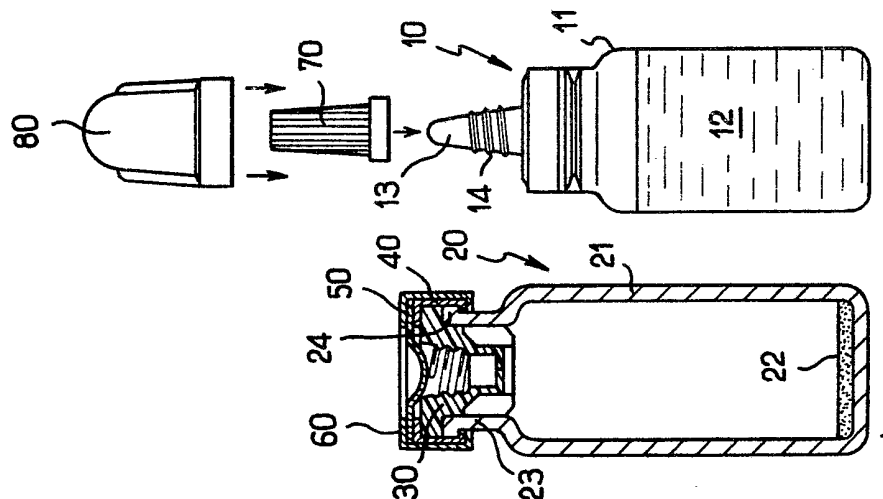
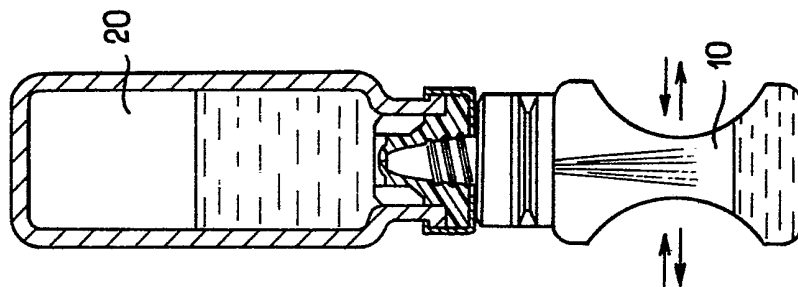
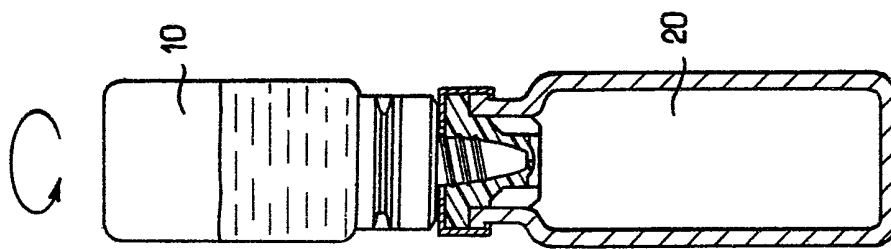
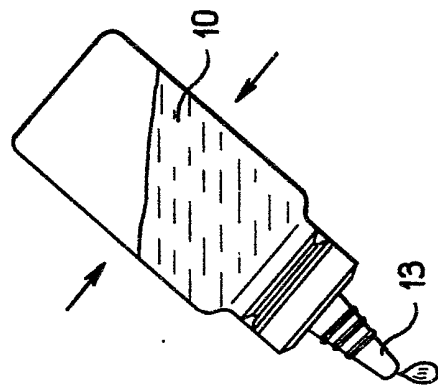
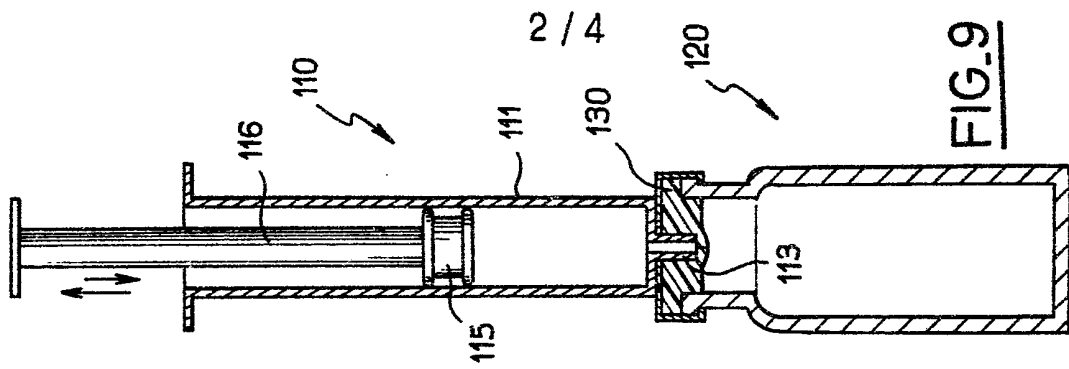


FIG. 1



3 / 4

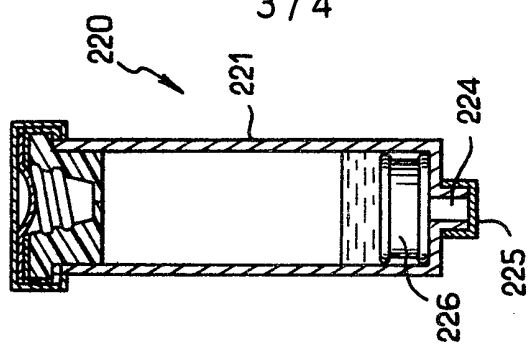


FIG. 13

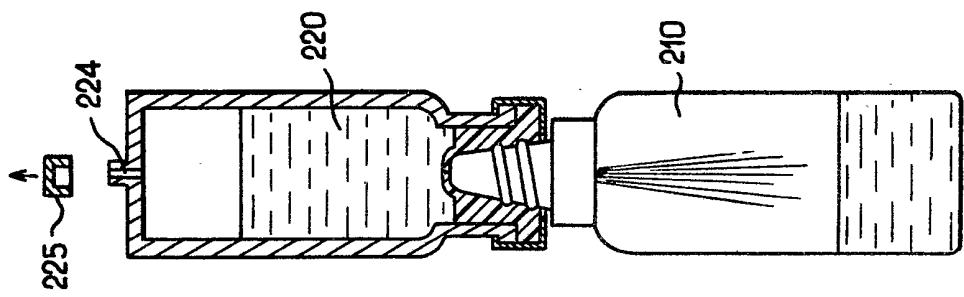


FIG. 12

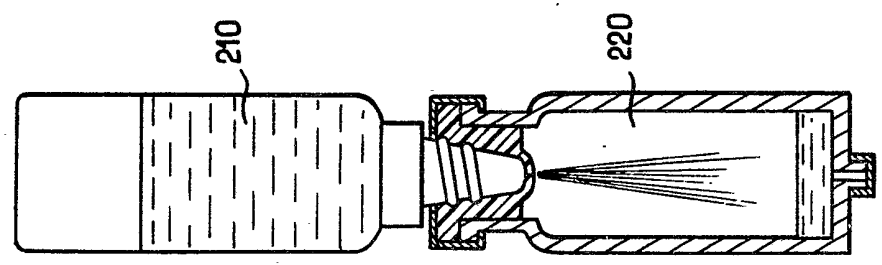


FIG. 11

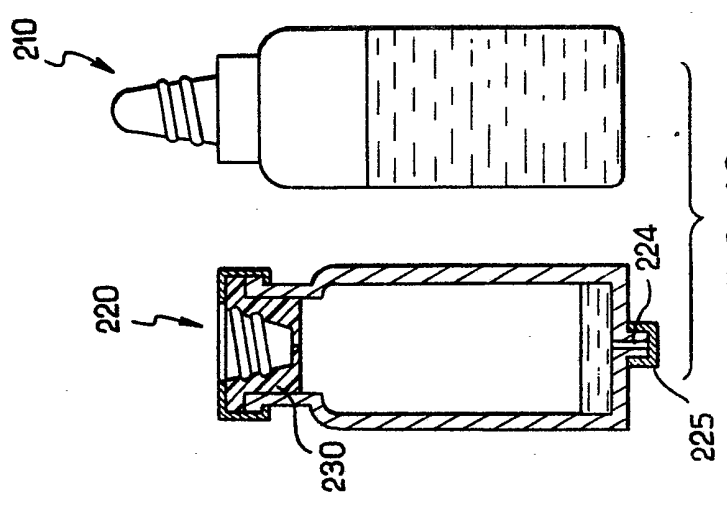


FIG. 10

