



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112015003534-5 B1



(22) Data do Depósito: 28/08/2013

(45) Data de Concessão: 11/05/2021

(54) Título: ESTRUTURA DE EMBALAGEM DE COMPONENTES PARA RECIPIENTES FARMACÊUTICOS

(51) Int.Cl.: A61M 5/00; B65B 7/28.

(30) Prioridade Unionista: 30/08/2012 IT VI2012A000215.

(73) Titular(es): STEVANATO GROUP INTERNATIONAL A.S.; FEDEGARI AUTOCLAVI S.P.A..

(72) Inventor(es): FABIANO NICOLETTI; GIUSEPPE FEDEGARI.

(86) Pedido PCT: PCT IT2013000230 de 28/08/2013

(87) Publicação PCT: WO 2014/033766 de 06/03/2014

(85) Data do Início da Fase Nacional: 19/02/2015

(57) Resumo: ESTRUTURA DE EMBALAGEM DE COMPONENTES PARA RECIPIENTES FARMACÊUTICOS. A invenção refere-se a uma estrutura de embalagem de componentes (17) para recipientes farmacêuticos que compreende pelo menos uma bandeja (10) que tem pelo menos um lado aberto para introduzir e extraír pelo menos uma prateleira de suporte (11) que é paralela a um plano de fundo (14) da bandeja (10) e que repousa em correspondência às paredes internas (15) da bandeja (10); em que a dita prateleira de suporte (11) tem uma distribuição espacialmente predeterminada dos ditos primeiros apoios ou cavidades (13) dentro dos quais os componentes de fechamento e/ou acessórios genéricos dos ditos recipientes, tais como capas de borracha (17), porcas (20) com encaixe de engaste ou outros tipos de capas e/ou porcas de vedação são colocadas, de modo que o eixo geométrico vertical de cada componente de fechamento seja perpendicular ao dito plano de fundo (14) da bandeja (10), sendo que a dita estrutura constitui, então, uma garantia de esterilidade e limpeza dos ditos componentes de fechamento e/ou acessórios genéricos que são inseridos nos ditos apoios ou cavidades (13).

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para
**"ESTRUTURA DE EMBALAGEM DE COMPONENTES PARA
RECIPIENTES FARMACÊUTICOS".**

[001] A presente invenção refere-se, em geral, a uma estrutura de embalagem de componentes para recipientes farmacêuticos.

[002] Em particular, a invenção se refere a uma estrutura de embalagem de componentes, em que os componentes têm recursos técnicos para que os mesmos sejam mantidos em um ambiente isolado e controlado, bem como um ambiente química ou fisicamente estável, limpo, estéril, não tóxico, até seu uso ou sua aplicação no processo de implantação (preenchimento e fechamento) de ampolas, frasco, seringas e outros recipientes farmacêuticos.

[003] As estruturas de embalagem de componentes conhecidas para recipientes farmacêuticos compreendem uma bandeja feita de material plástico e têm um fundo fechado que transporta um plano interno ou matriz (o então denominado "ninho") feito de material plástico e que tem uma série de orifícios de alojamento em que os recipientes são colocados em uma posição vertical, conforme descrito no documento WO2009/015862A1.

[004] Alguns recipientes, tais como seringas, são mantidos em suas posições graças ao fato de que um flange de perímetro do recipiente se apoia contra a borda dos orifícios de alojamento, enquanto outros recipientes que não têm partes protuberantes exigem que elementos específicos sejam alojados dentro de orifícios.

[005] A bandeja plástica é vedada por meio de um filtro de membrana porosa, tal como um filtro de papel ou um filtro Tyvek®, e também é protegida por um recipiente fechado adicional que consiste em uma película flexível que tem uma abertura oculta por uma membrana Tyvek® ou de filtragem porosa.

[006] Portanto, a estrutura de embalagem compreende pelo

menos duas barreiras de esterilidade sobrepostas que têm capacidade para interromper qualquer contaminação de partículas ou microbiológica; também é possível adicionar outros recipientes a fim de ter mais barreiras de esterilidade.

[007] Os ditos pacotes isolados são, então, colocados dentro dos recipientes feitos de plástico ou papelão corrugado, que têm o tamanho e peso adequado para ser manualmente trocado durante as operações de embalagem e desembalamento.

[008] Os recipientes são geralmente empilhados e colocados em paletes antes de serem submetidos a um ciclo de esterilização final (com gás).

[009] Finalmente, quando os produtos têm que ser usados, os mesmos são enviados para uma área de contaminação controlada, por exemplo, uma zona estéril por meio de um processo de preenchimento asséptico; a operação consiste no desembalamento das unidades, na abertura do recipiente externo com contaminação reduzida (a operação é realizada normalmente com um fluxo de ar ultralimpo laminar protegendo, então, a superfície), na extração da embalagem após uma descontaminação biológica da superfície externa e na colocação da dita embalagem na zona asséptica, antes de remover o filtro de Tyvek® da bandeja.

[0010] No entanto, a estrutura de embalagem de componentes conhecida para recipientes farmacêuticos, conforme descrito, tem uma flexibilidade de uso limitada, visto que a mesma não pode ser usada universal e eficientemente para embalar outros componentes que são fornecidos para a montagem dos recipientes farmacêuticos, tais como rolhas de borracha para fechar os frascos, anéis de vedação feitos, por exemplo, de dispositivos de travamento por encaixe e/ou de alumínio que são colocados em correspondência com a abertura de recipiente.

[0011] Ademais, até mesmo os componentes mencionados acima

devem ser mantidos, necessariamente, em um ambiente estéril isolado e controlado até o seu uso e, portanto, os mesmos estão, ainda, embalados no interior dos respectivos pacotes estéreis prontos para uso.

[0012] Os componentes diferentes são, então, orientados na direção certa, por exemplo, por meio de um bolus ativo e, então, classificados em um número de faixas na qual um dispositivo automatizado os recolhe e guia os mesmos para uma posição final de montagem.

[0013] Está claro que o sistema descrito acima não permite o gerenciamento automatizado dos conjuntos de diferentes componentes através do manuseio dos recipientes, que monta e eventualmente fecha os dispositivos automatizados visto que, por exemplo, se os dois componentes forem montados em um recipiente único (tal como uma capa de borracha e um anel de vedação) o sistema deve ser duplicado, com os consequentes custos operacionais adicionais e as dificuldades relativas para alterar os tamanhos dos recipientes por meio de dispositivos de montagem, manuseio e recolhimento dos componentes automatizados.

[0014] Ademais, cada pacote que tem capacidade para conter especificamente o componente relativo deve ser preparado, limpo e esterilizado cada vez que os tamanhos dos recipientes forem alterados.

[0015] Um objetivo da presente invenção é, portanto, superar as desvantagens mencionadas acima da técnica anterior e particularmente fornecer uma estrutura de embalagem de componentes para preencher os recipientes farmacêuticos que é de múltiplas finalidades e que permite, ao mesmo tempo, após o preenchimento de recipientes por meio de máquinas automáticas e sem auxílio de qualquer operador, um gerenciamento automatizado

dos diferentes conjuntos de outros acessórios que podem ser usados esporadicamente.

[0016] Outro objetivo da presente invenção é fornecer uma estrutura de embalagem de componentes para recipientes farmacêuticos que garanta a esterilização dos componentes de travamento e de fechamento e dos acessórios que são normalmente necessários para completar o processo de preenchimento dos recipientes, que garante a manutenção de suas características qualitativas, sua integridade, sua identificação e possibilidade de rastreamento, bem como a transferência e montagem segura dos ditos acessórios.

[0017] Um objetivo adicional da invenção é fornecer uma estrutura de embalagem de componentes para recipientes farmacêuticos que torne fáceis as operações de montagem e manuseio dos recipientes e dos componentes, reduzindo, assim, o custo total do produto final.

[0018] Vantajosamente, a estrutura de embalagem, de acordo com a invenção, permite que se tenha os componentes ou acessórios diferentes (tal como tampões, grampos, trava de pressão, etc.) para serem colocados no recipiente farmacêutico, de modo que os mesmos estejam imediatamente prontos para uso, visto que os mesmos são orientados em uma direção correta e posicionados em certo lugar e os mesmos podem, então, ser retirados e montados por meio de dispositivos de montagem e recolhimento automatizados (robôs) que podem ser pré-programados dependendo do tamanho dos diferentes recipientes; o robô também pode ser programado para executar as sequências corretas das etapas de montagem e manuseio para finalizar o recipiente farmacêutico.

[0019] Isso permite o uso de linhas de produção dedicadas para pequenas quantidades e para diferentes tamanhos, alcançando, assim, economias significativas em custos operacionais, simplicidade

e eficiência das operações de montagem e manuseio, bem como velocidade e eficiência na alteração dos tamanhos dos recipientes.

[0020] As características e vantagens adicionais da estrutura de embalagem de componentes para recipientes farmacêuticos, que é o objetivo da presente invenção, se tornarão mais claras a partir da descrição a seguir em relação a uma modalidade preferencial e a partir dos desenhos citados, em que:

- A figura 1 é uma vista em planta de topo de um elemento usado em uma primeira modalidade da estrutura de embalagem de componentes para recipientes farmacêuticos, de acordo com a presente invenção;

- A figura 2 é uma vista lateral do elemento da figura 1, de acordo com a presente invenção;

- A figura 3 é uma vista em corte ao longo da linha III-III da figura 4 da dita primeira modalidade da estrutura de embalagem de componentes para recipientes farmacêuticos, de acordo com a presente invenção;

- A figura 4 é uma vista em planta de topo da dita primeira modalidade da estrutura de embalagem de componentes para recipientes farmacêuticos da figura 3, de acordo com a presente invenção;

- A figura 5 é uma vista em corte tomada ao longo da linha V-V da figura 1, de acordo com invenção;

- A figura 6 mostra uma ampliação dos detalhes indicados com C na figura 3;

- A figura 7 é uma vista em perspectiva em corte transversal da estrutura de embalagem de componentes para recipientes farmacêuticos das figuras anteriores, de acordo com a presente invenção;

- A figura 8 mostra uma ampliação dos detalhes indicados

com D na figura 7;

- A figura 9 mostra uma ampliação de um detalhe de uma modalidade alternativa possível da estrutura de embalagem de componentes para recipientes farmacêuticos, de acordo com a presente invenção.

[0021] Com referência aos desenhos mencionados acima, a estrutura de embalagem de componentes para recipientes farmacêuticos, que é o objetivo da presente invenção, compreende uma bandeja 10, que é normalmente feita de material plástico e que tem um lado superior aberto para inserir e extrair uma primeira prateleira ou elemento plano 11 que sustenta os recipientes farmacêuticos; o dito primeiro elemento plano 11 também é feito de material plástico, tal como polipropileno, e é posicionado paralelo ao plano de fundo 14 da bandeja 10.

[0022] O dito lado superior aberto da bandeja 10 é vedado com uma membrana porosa de filtragem e a bandeja 10 também pode ter uma cobertura ou envoltura protetora para sua transferência em uma área controlada (por exemplo, uma área onde ocorre o preenchimento dos recipientes); a cobertura protetora pode ser aberta ou fechada e pode incluir uma porta de transferência rápida.

[0023] Ademais, cada cobertura protetora pode conter uma ou mais bandejas empilhadas 10 e/ou um ou mais elementos planos de suporte 11 e é formada pelo menos parcialmente por uma folha feita de um material que é seletivamente permeável a um processo de esterilização tradicional.

[0024] O elemento plano de suporte 11 tem uma superfície superior plana e um formato substancialmente retangular e tem pares de bordas opostas paralelas que repousam em um ombro lateral formado nas paredes internas 15 da bandeja 10 (conforme mostrado em detalhes nas figuras 7 e 8 citadas); as ditas bordas são estáveis na

posição através dos meios de limite, tal como, por exemplo, projeções feitas sobre a bandeja 10 que são contrapartes das respectivas cavidades que têm um formato conjugado e feitas sobre o elemento plano 11 (ou, de modo contrário, projeções feitas sobre o elemento plano 11 que são contrapartes das respectivas cavidades fornecidas na bandeja 10).

[0025] Além disso, o dito elemento plano de suporte 11 tem uma distribuição espacial predeterminada de apoios verticais 13, dentro dos quais os fechamentos dos recipientes, tal como anéis de vedação 20 feitos, por exemplo, de dispositivos de travamento por encaixe e/ou alumínio são colocados em uma distância predeterminada entre si; os ditos dispositivos de fechamento e/ou travamento têm seu eixo geométrico longitudinal perpendicular ao plano de fundo 14 da bandeja 10.

[0026] De acordo com uma primeira modalidade da presente invenção, uma prateleira ou elemento plano de suporte 12 é sobreposta ao elemento plano de suporte 11; o elemento plano 12 também tem uma superfície plana e também é conformado de modo a ter uma série de cavidades ou apoios 16 que têm uma superfície superior 18 de uma geometria adequada e colocada em correspondência aos apoios verticais respectivos 13 do elemento plano 11.

[0027] Em particular, os componentes que são fornecidos para montar completamente os recipientes farmacêuticos, tal como os tampões de borracha 17, são inseridos e retidos na posição dentro da cavidade 16 do elemento plano de suporte 12, enquanto vedações plásticas ou de alumínio, tais como as violas 20 e/ou os dispositivos de travamento por encaixe dos recipientes (garrafas, cartuchos) também são colocados dentro dos apoios 13 do elemento plano inferior 11.

[0028] De modo específico, as cavidades 16 do elemento plano de suporte 12 são feitas de modo que os tampões de borracha 17 sejam alojados e mantidos em certa posição e em uma orientação correta; os tampões de borracha 17 podem ser colocados, um para cada cavidade 16 na superfície superior 18 que corresponde à área de entrada dos componentes farmacêuticos.

[0029] A superfície plana superior do elemento plano de suporte 12 também permite colocar a membrana protetora acima das cavidades 16 permitindo, assim, a inserção de cada único elemento plano de suporte 11, 12 ou uma série de elementos planos de suporte 11, 12 empilhados no interior de uma cobertura protetora adicional.

[0030] Alternativamente, os componentes, tais como os tampões de borracha 17 e as virolas de engaste 20 também podem ser pré-montados em conjunto antes de serem colocados nos apoios 16; por exemplo, os tampões de borracha 17 e os dispositivos de travamento dos ditos tampões 17 podem ser primeiramente montados em conjunto e, então, posicionados, como uma peça, dentro das cavidades respectivas 16 do elemento plano de suporte 12, enquanto, se os dispositivos de travamento tiverem um diâmetro que é substancialmente igual ou inferior ao diâmetro do recipiente de vidro, é possível usar o elemento plano de suporte 11 para alojar também os dispositivos de travamento (tal como os tampões de borracha 17 e as virolas ou porcas 20), que são pré-montadas no interior das cavidades 13 do elemento plano de suporte 11.

[0031] Além disso, os elementos planos de suporte 11, 12 têm tanto as mesmas dimensões gerais externas quanto a mesma disposição das cavidades ou apoios 13, 16, de modo a serem facilmente empilhados, e as ditas cavidades ou apoios 13, 16 também são vantajosamente conformados de acordo com uma matriz, a fim de proteger os componentes de fechamento, tal como os tampões 17

e/ou as violas 20, dos choques, contatos, deformação, pressões de superfície, etc.

[0032] De acordo com outras modalidades, mais do que dois elementos planos de suporte 11, 12 podem ser empilhados.

[0033] As áreas conformadas respectivas 19 também são fornecidas entre as cavidades 16 do elemento plano de suporte 12; as áreas 19 têm um formato adequado para garantir certa integridade e resistência da estrutura e uma centragem verticalmente perfeita entre os elementos planos de suporte 11 e 12, e entre os apoios 13 e 16 dos elementos planos respectivos 11 e 12.

[0034] De acordo com uma modalidade adicional da presente invenção, também é possível evitar o elemento plano de suporte 12 e, então, fornecer a inserção do elemento plano de suporte 11, dos dispositivos de travamento, tal como os tampões de borracha ou travas 17, e das violas de engaste 20 que já são pré-montadas e diretamente acopladas no interior dos apoios 13 do elemento plano de suporte 11; vantajosamente, essa solução permite evitar o uso de um componente (o elemento plano de suporte 12), desse modo, a produção de economias e custos operativos, visto que os problemas de esterilização relativos que estão relacionados ao manuseio do dito elemento plano de suporte 12 também sejam evitados.

[0035] A estrutura de embalagem formada dessa maneira é usada para alimentar direta e automaticamente os recipientes farmacêuticos e os componentes de fechamento relacionados, tais como as capas 17 e as violas 20 que estão contidas no mesmo e que são colocadas em posições espacialmente prefixadas, a uma máquina de processo para sua manipulação.

[0036] Tipicamente, a máquina de processo compreende um dispositivo ou braço automatizado (robô) que inclui um membro de preensão adequado para manusear cada um dos componentes de

fechamento.

[0037] Os elementos planos de suporte 11, 12, preenchidos com os componentes de fechamento ou travamento respectivos, que são agrupados em fileiras orientadas, após serem extraídos da bandeja 10 (sem o elemento de fechar superior), são movidos em direção a uma posição de recolhimento do cabeçote de robô, que deve, após ter preenchido os recipientes farmacêuticos, montar os componentes de travamento ou fechamento diferentes, tal como os tampões de borracha 17, as virolas de engaste 20 ou outras vedações e/ou dispositivos de travamento por encaixe com capacidade para fechar o recipiente farmacêutico.

[0038] Portanto, está claro que, de acordo com a presente invenção, é possível tratar, simultaneamente, ao longo de apenas uma linha asséptica de preenchimento, com elementos planos de suporte independentes 11, 12 que contêm os componentes de fechamento ou travamento, tal como os tampões de borracha ou travas 17, os dispositivos de travamento por encaixe, vedações e/ou virolas de engaste 20, relacionados ao tamanho dos recipientes farmacêuticos, que, desse modo, obtém diretamente, em um curto tempo e de uma maneira extremamente eficaz, o produto finalizado.

[0039] A linha de preenchimento asséptico exige, de fato, que os recipientes e os componentes de fechamento e travamento sejam inicialmente preparados (lavados e esterilizados) e são subsequentemente introduzidos na dita área asséptica sem qualquer contaminação do ambiente ou dos componentes.

[0040] Portanto, ao longo da linha de transferência dos ditos componentes de fechamento e recipientes (feixe de elétrons, plasma, etc.), dos processos químicos e/ou físicos (peróxido de hidrogênio vaporizado, ácido peracético, dióxido de cloro, etc.) que têm a capacidade para obter uma descontaminação de superfície são

realizados.

[0041] Em outra modalidade da invenção, as bandejas 10, fechadas com a membrana de filtragem são embaladas dentro de um recipiente que tem uma porta de transferência estéril, que pode ser colocada em correspondência à parede da zona asséptica, em que a porção fixa correspondente da porta de transferência estéril é fornecida; então, as bandejas 10 são diretamente transferidas na zona asséptica sem qualquer contaminação.

[0042] Em qualquer caso, de acordo com a presente invenção, a dita linha de transferência pode ser planificada de modo a transferir tanto os elementos planos de suporte que alojam os recipientes farmacêuticos quantos os elementos planos de suporte 11, 12 que contêm os componentes de fechamento respectivos, a fim de obter uma esterilidade e limpeza completa de todos os elementos através de um único processo e executa de uma maneira rápida e eficaz uma alteração do tamanho dos recipientes de vidro e dos componentes de fechamento relacionados.

[0043] Se mais do que dois elementos planos de suporte 11, 12 que alojam os componentes de fechamento forem fornecidos, os mesmos podem ser juntamente empilhados em um único recipiente externo, a fim de reduzir adicionalmente os custos operacionais e aprimorar a eficácia do tratamento.

[0044] Os recursos técnicos da estrutura de embalagem de componentes para recipientes farmacêuticos, que é o objetivo da presente invenção, estão claros a partir da descrição acima, assim como as vantagens relacionadas também estão claras.

[0045] Por fim, está claro que outras variantes podem ser feitas para a estrutura de embalagem da invenção sem que se afaste dos princípios de novidade inerente à ideia inventiva conforme reivindicado nas reivindicações citadas, conforme está claro que na implantação

prática da invenção os materiais, formatos e tamanhos dos detalhes técnicos podem ser quaisquer dependendo dos requisitos, e podem ser substituídos por outro equivalente de modo técnico.

REIVINDICAÇÕES

1. Estrutura de embalagem de componentes (17) para recipientes farmacêuticos que compreende pelo menos uma bandeja (10) que tem pelo menos um lado aberto para introduzir e extrair pelo menos uma primeira prateleira de suporte (11) que é paralela a um plano de fundo (14) da bandeja (10), em que a dita pelo menos uma primeira prateleira de suporte (11) repousa em correspondência com as paredes internas (15) da dita bandeja (10) e tem uma distribuição espacialmente predeterminada dos primeiros apoios ou cavidades (13) dentro dos quais os componentes de fechamento e/ou acessórios genéricos dos ditos recipientes, tais como capas de borracha (17), porcas (20) com encaixe de engaste ou outros tipos de capas e/ou porcas de vedação são colocados de modo que o eixo geométrico vertical de cada componente de fechamento seja perpendicular ao dito plano de fundo (14) da bandeja (10), em que a dita estrutura constitui, então, uma garantia de esterilidade e limpeza dos ditos componentes de fechamento e/ou acessórios genéricos que são inseridos nos ditos apoios ou cavidades (13), sendo que a dita pelo menos uma primeira prateleira de suporte (11) dos ditos componentes de fechamento é acoplada a pelo menos uma segunda prateleira de suporte (12) que é paralela à dita pelo menos uma primeira prateleira de suporte (11) dos ditos componentes de fechamento e que tem uma distribuição espacialmente prefixada dos segundos apoios ou cavidades (16), fornecidos em correspondência com os ditos primeiros apoios ou cavidades (13) da dita pelo menos uma primeira prateleira de suporte (11) dos ditos componentes de fechamento, **caracterizada pelo fato de que** tampões ou capas de borracha (17) são inseridos e retidos em posição dentro dos ditos segundos apoios ou cavidades (16) da dita pelo menos uma segunda prateleira de suporte (12) enquanto as vedações plásticas e/ou de alumínio, tais como virolas (20) e/ou

dispositivos de travamento por encaixe dos recipientes são colocados dentro dos ditos primeiros apoios ou cavidades (13) da dita pelo menos uma primeira prateleira de suporte (11), que é plana e é colocadoa inferior à dita pelo menos uma segunda prateleira de suporte (12).

2. Estrutura de embalagem, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada pelo fato de que** os ditos tampões ou capas de borracha (17) são colocados um para cada um dos ditos segundos apoios ou cavidades (16) e em uma superfície superior (18) dos ditos segundos apoios ou cavidades (16) que correspondem a uma área de entrada dos componentes farmacêuticos.

3. Estrutura de embalagem, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizada pelo fato de que** pelo menos dois dentre os ditos componentes de fechamento são pré-montados em conjunto antes de serem inseridos nos ditos primeiros (13) ou segundos (16) apoios ou cavidades.

4. Estrutura de embalagem, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizada pelo fato de que** o dito lado aberto da bandeja (10) é vedado por meio de pelo menos uma membrana porosa de filtragem.

5. Estrutura de embalagem, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizada pelo fato de que** a dita bandeja (10) é encerrada dentro de pelo menos um invólucro protetor que é formado, pelo menos parcialmente, a partir de uma folha feita de um material seletivamente permeável.

6. Estrutura de embalagem, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizada pelo fato de que** o dito invólucro protetor contém uma ou mais bandejas empilhadas (10) e/ou uma ou mais dentre as ditas prateleiras de suporte (11, 12) dos ditos recipientes e/ou dos ditos componentes de fechamento.

7. Estrutura de embalagem, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada pelo fato de que** os ditos componentes de fechamento são pré-montados dentro dos ditos primeiro (13) ou segundo (16) apoios ou cavidades respectivos.

8. Estrutura de embalagem, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizada pelo fato de que** entre os ditos segundos apoios ou cavidades (16) da dita segunda prateleira de suporte (12), áreas conformadas respectivas (19) são formadas a fim de garantir integridade e solidez à estrutura, e uma centragem perfeita na direção vertical entre as ditas primeira e segunda prateleiras de suporte (11, 12) e entre os ditos primeiro (13) e segundo (16) apoios ou cavidades da prateleira de suporte respectiva (11,12).

1/4

Fig. 1

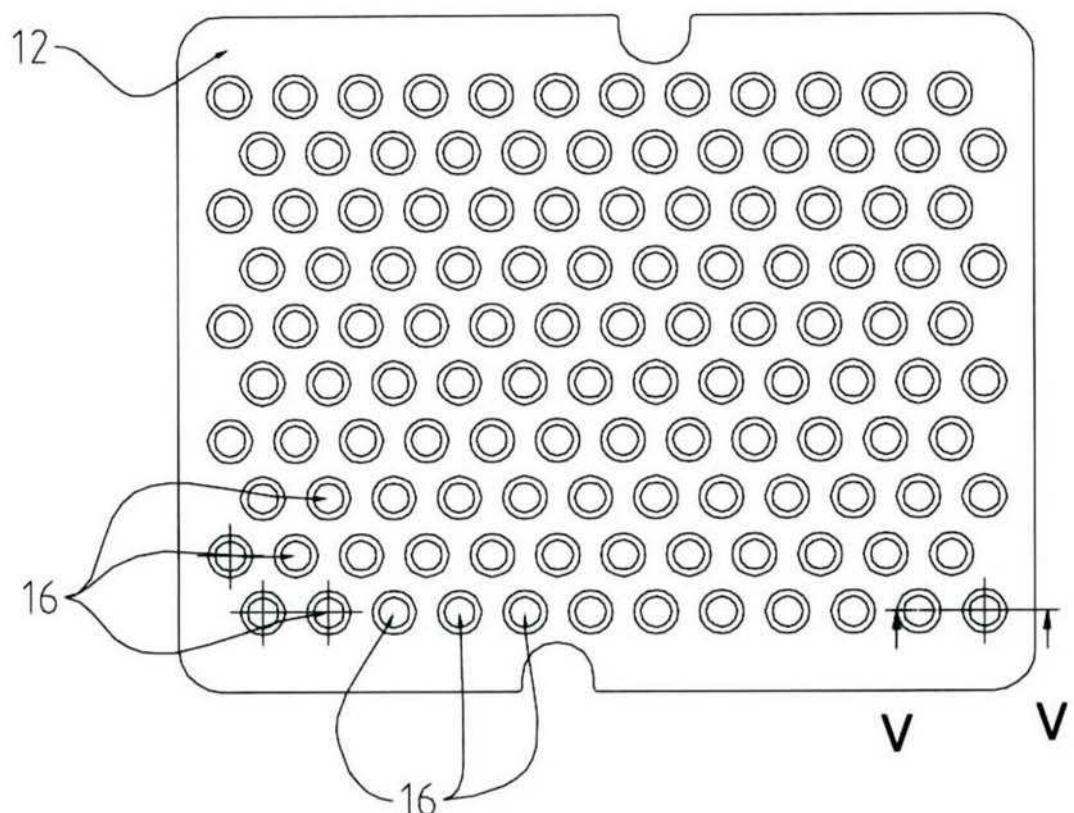
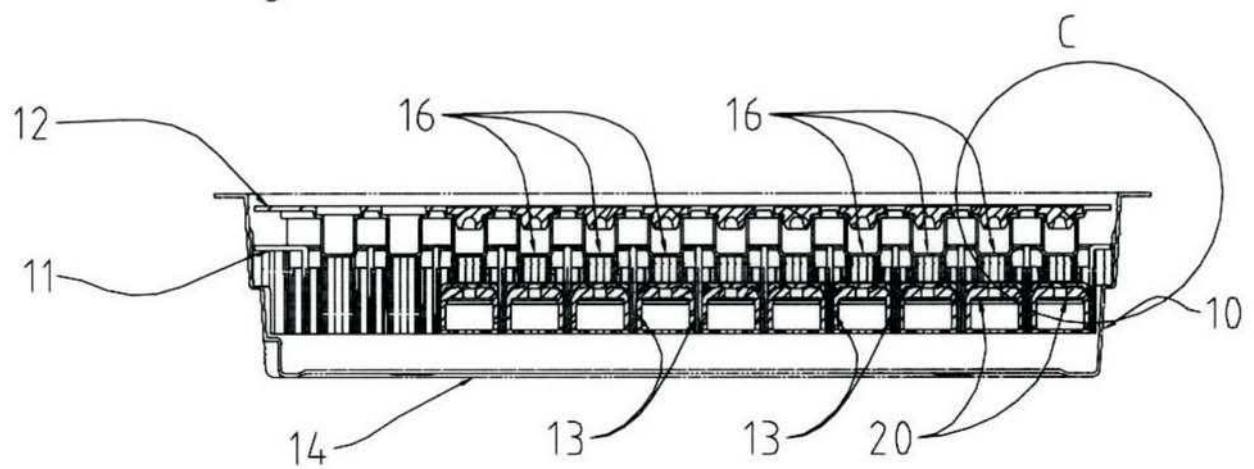


Fig. 3



2/4

Fig. 2

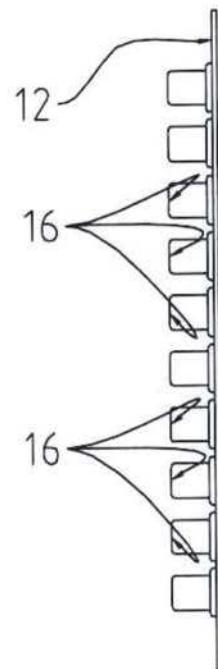
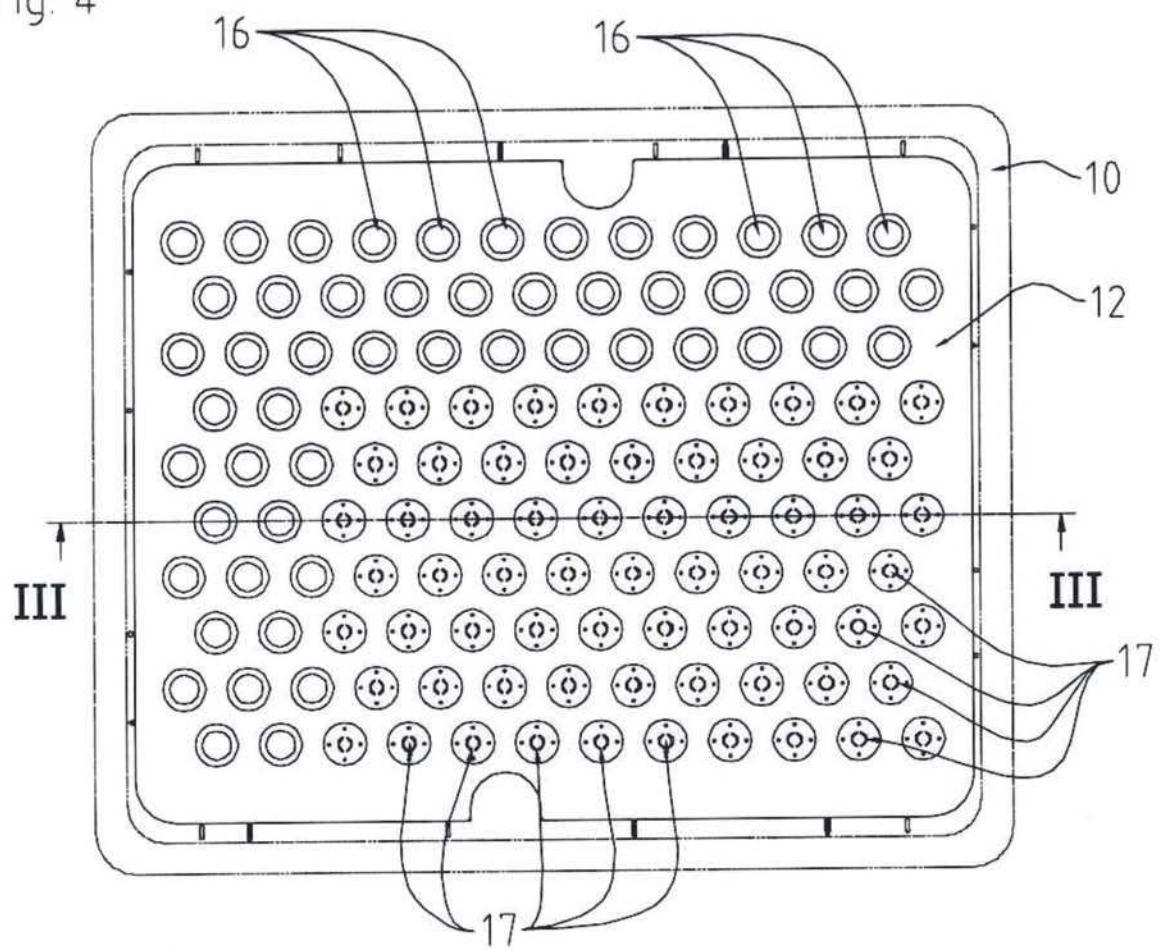
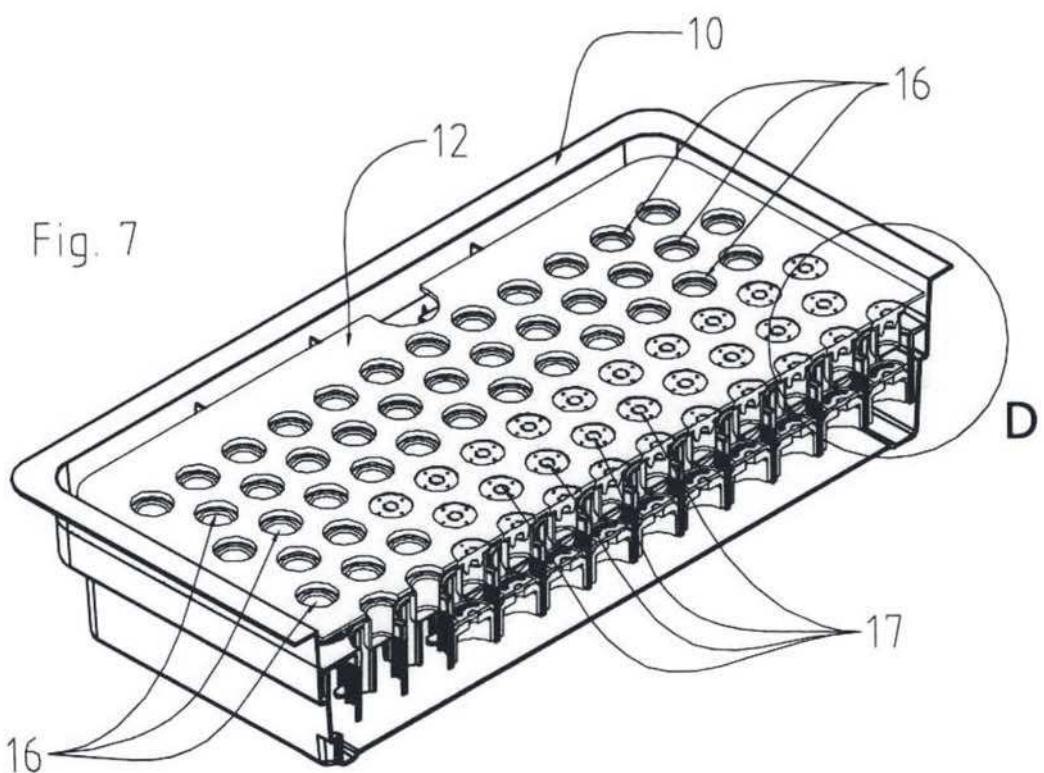
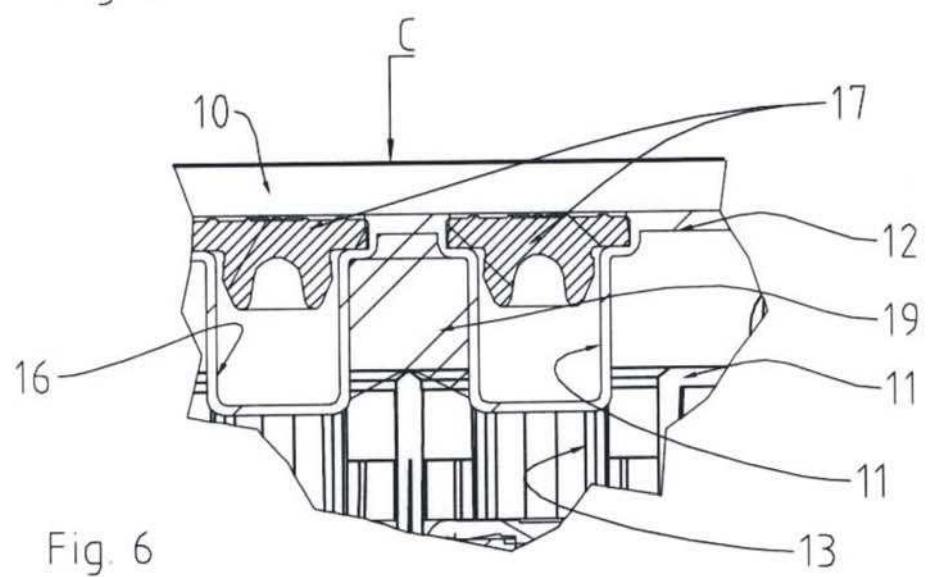
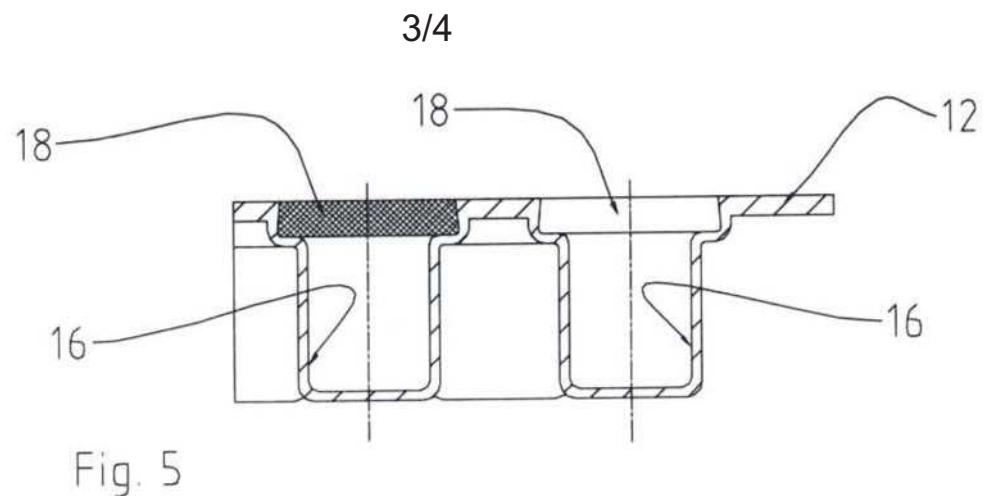


Fig. 4





4/4

