



IP
Assinado
Digitalmente

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA INDÚSTRIA, COMÉRCIO EXTERIOR E SERVIÇOS
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CARTA PATENTE Nº PI 0807070-9

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE DE INVENÇÃO, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

(21) Número do Depósito: PI 0807070-9

(22) Data do Depósito: 04/02/2008

(43) Data da Publicação do Pedido: 14/08/2008

(51) Classificação Internacional: A61J 1/14

(30) Prioridade Unionista: DE 1020070054078 de 03/02/2007

(54) Título: TAMPA DE FECHAMENTO PARA UM RECIPIENTE COM UM INTERIOR PARA RECEBER LÍQUIDOS MEDICINAIS

(73) Titular: FRESENIUS KABI DEUTSCHLAND GMBH, Sociedade Alemã. Endereço: Else-Kroener-Strasse 1 - D-61352 Bad Homburg, ALEMANHA(DE)

(72) Inventor: TORSTEN BRANDENBURGER; GERHARD GREIER

Prazo de Validade: 10 (dez) anos contados a partir de 02/10/2018, observadas as condições legais

Expedida em: 02/10/2018

Assinado digitalmente por:
Liane Elizabeth Caldeira Lage
Diretora de Patentes, Programas de Computador e Topografias de Circuitos Integrados

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "TAMPA DE FECHAMENTO PARA UM RECIPIENTE COM UM INTERIOR PARA RECEBER LÍQUIDOS MEDICINAIS".

[001] A presente invenção refere-se a uma tampa de fechamento para um recipiente para receber líquidos medicinais e, particularmente, um recipiente de infusão ou transfusão, cuja tampa de fechamento tem uma parte de cobertura e uma parte marginal. Igualmente, a invenção também se refere a um recipiente para receber líquidos medicinais e, particularmente, um recipiente BFS que possui uma tampa de fechamento desta espécie.

[002] Existe um processo, conhecido como processo de sopro-enchimento-vedação (processo BFS, em inglês), no qual, em uma única operação e de forma esterilizada e com isenção de pirógeno, recipientes como, por exemplo, garrafas de PE ou PP extrudado, são soprados para um formato desejado e imediatamente, no resfriamento, são enchidos assepticamente com um produto desejado, sendo hermeticamente fechados. Os contêineres e, particularmente, as garrafas que são produzidas segundo o processo de sopro-enchimento-vedação também designado de contêineres de BFS.

[003] Quando forem usados contêineres conhecidos de BFS para receberem líquidos medicinais esterilizados, tais, como, por exemplo, as soluções de infusão, eles requerem um sistema de tampa de fechamento que permite que a solução de infusão seja transferida para o paciente por meio de um dispositivo de infusão. Também deverá ser possível que medicações sejam adicionadas à solução de infusão.

[004] Passou a ser conhecido do documento WO 96/23545 uma sacola de infusão que tem uma parte de injeção e uma parte de retirada. A parte da retirada é usada para permitir que a solução da infusão seja removida por meio de uma espiga, enquanto que a parte de injeção é usada para permitir que o medicamento seja introduzido por

meio de uma seringa de injeção que possui uma agulha fina. A parte da injeção compreende uma seção tubular para conexão que é fechada por uma tampa protetora na forma de um componente removível por ruptura. Integrado na parte para conexão encontra-se um diafragma (septo) autovedante que é perfurado pela agulha da seringa de injeção. Um diafragma perfurável na seção de conexão paralisa o septo de entrar em contato com a solução antes de ser usado o sachê de infusão. A parte da remoção não possui um septo autovedante. As partes de injeção e de remoção conhecidas da WO 96/23545 se destinam a serem soldadas em um sachê de infusão.

[005] As partes conhecidas da injeção foram aprovadas satisfatoriamente na prática. Não obstante, existem desvantagens que surgem do uso de uma agulha para injetar um agente ativo. Por um lado, existe um risco de conexão entre a agulha de injeção e o septo ficar desconectado, devido a um puxão não intencional na seringa ou uma pressão acima da atmosférica dentro da sacola. Por outro lado, existe crescente risco de lesões à equipe de enfermagem devido à agulha de injeção. O sachê de infusão, dentro do qual a parte da injeção está soldada, também poderá vir a ser danificado pela agulha na eventualidade de manipulação inadequada. Igualmente, também é mais difícil alimentar um agente ativo viscoso devido à pequena seção transversal da agulha. Além disso, leva um tempo relativamente extenso até mesmo para alimentar um agente ativo de baixa viscosidade, devido à seção transversal reduzida da agulha.

[006] Para acoplar dispositivos medicinais, são conhecidos na engenharia médica conectores cônicos que têm uma ponta cônica e um soquete cônico, onde estão padronizadas superfícies cônicas. Os conectores cônicos, não traváveis, possuindo superfícies cônicas padronizadas, são chamados como conectores Luer e os conectores cônicos traváveis são chamados de conectores Luer-lock. Conectores

Luer ou Luer-lock, tendo uma ponta cônica, são designados como conectores macho e os conectores com soquetes cônicos são designados como conectores fêmea.

[007] O documento DE 103 48 016 A1 descreve um conector para ser soldado dentro de um sachê de infusão que permite que um agente ativo seja injetado por meio de uma seringa convencional Luer-lock, que não tem uma agulha de injeção. O conector conhecido possui uma seção para conexão, a qual possui um recesso na forma de uma passagem, dentro da qual está integrado um diafragma autovedante. Uma parte de retirada por ruptura, que está ligada à parte de conexão, veda o recesso em forma de uma passagem. Acima do diafragma, a parte para ser conectada adquire o formato de uma peça de conexão com um cone interno e uma rosca externa, estando o diafragma seccionado para receber a ponta cônica de uma seringa, enquanto está formando uma vedação contra a mesma. O conector é constituído de uma subseção superior e de uma subseção inferior, entre as quais o diafragma autovedante é mantido por uma ação de grampeamento.

[008] Passou a ser conhecido do documento DE 20 2004 003 267 U1 uma tampa de fechamento para um contêiner BFS, que possui uma parte de cobertura e uma seção de borda, um diafragma fendido que permite que a haste de um dispositivo de infusão seja inserido dentro da seção de cobertura. O diafragma fendido está integrado na parte de cobertura da tampa de fechamento, estando com ela alinhado.

[009] O objetivo subjacente da invenção é oferecer uma tampa de fechamento para um contêiner para receber líquidos medicinais, e, particularmente, um contêiner BFS, cuja tampa de fechamento permite que um líquido seja injetado sem o uso de uma agulha de injeção. O objetivo subjacente da invenção é oferecer uma tampa de fechamento

para um contêiner para receber líquidos medicinais, e, particularmente, um contêiner BFS, cuja tampa de fechamento permite que um líquido seja injetado sem o uso de uma agulha de injeção.

[0010] Esses objetivos são alcançados de acordo com a invenção em virtude das características especificadas nas reivindicações 1 e 16. Configurações preferidas da invenção constituem o item específico das reivindicações dependentes.

[0011] A tampa de fechamento de acordo com a presente invenção, para um contêiner para receber líquidos medicinais, e, particularmente um contêiner BFS, para receber uma solução de infusão, possui uma parte de cobertura e uma seção de borda, uma parte de injeção para a injeção de um líquido médico, estando disposta na seção de cobertura.

[0012] A parte da injeção possui uma seção que se projeta para o exterior, destinada à conexão, tendo um recesso cônico para receber a ponta cônica de uma seringa de injeção sem agulha, enquanto forma uma vedação contra a mesma, e possui uma seção projetada para o interior, que é de fechamento, e que possui um diafragma autovedante para fechar o recesso na parte destinada à conexão. O diafragma autovedante é fendido e a ponta cônica da seringa de injeção pode, assim, ser facilmente inserida.

[0013] É vantajoso que a tampa de fechamento de acordo com a invenção seja composta em forma inteiriça, exceto para o diafragma autovedante. Isto possibilita que a tampa de fechamento seja fabricada em grandes números e a baixo custo.

[0014] Em uma configuração preferida da tampa de fechamento, a parte de fechamento da parte da injeção possui um recesso, dentro do qual é inserido diafragma autovedante, sendo preso no local por encaixe rápido. O diafragma autovedante preferivelmente é fixado no local, dentro do recesso, em ação de grampeamento, por uma borda

projetada para o interior da parte de fechamento. Em vez de apresentar uma borda projetada para o interior que se estende ao redor de toda a circunferência da seção de fechamento, esta seção de fechamento pode também ter ganchos dispostos para serem distribuídos ao redor da circunferência para prenderem o diafragma autovedante na posição por ação de grampeamento.

[0015] Em outra configuração preferida da invenção, o recesso na seção de fechamento possui uma primeira seção cilíndrica que se funde com a seção da tampa, e uma segunda seção cilíndrica que acompanha a primeira seção cilíndrica, sendo que esta primeira seção cilíndrica apresenta diâmetro interno menor do que a segunda seção cilíndrica.

[0016] Uma configuração preferida da tampa de fechamento prevê que o diafragma autovedante tenha uma seção anelar, disposta na segunda seção cilíndrica de diâmetro interno maior do recesso, e uma seção compacta que acompanha desde a seção anelar através de uma teia central e que está disposta na primeira seção cilíndrica de diâmetro interno menor. O diafragma autovedante está, portanto, firmemente assentado no recesso na seção de fechamento.

[0017] A seção compacta do diafragma autovedante possui, de preferência, uma depressão semelhante a uma gamela. A depressão semelhante a uma gamela, por um lado, assegura que a ponta tônica da seringa seja conduzida de modo seguro e, por outro lado, garante que o diafragma exerça vedação confiável na ponta cônica que está sendo removida. Verificou-se em ensaios que a configuração especial do diafragma é crucial para o imediato refechamento, sendo a vedação do diafragma ainda majorada na medida em que aumenta a pressão interna dentro do pacote.

[0018] Em uma configuração que representa uma preferência especial, a parte da vedação da parte de injeção com um diafragma au-

tovedante é configurada de tal forma que, ao estar inserida a ponta cônica da seringa de injeção, o diafragma é comprimido dentro do recesso em direção axial. Como resultado, o diafragma abre quando estiver inserida a ponta cônica. Por um lado, o diafragma autovedante está adequadamente preso no local, dentro do recesso na seção fechada, mas, por outro lado, permite movimentação tão livre que o diafragma pode ser comprimido em sentido axial quando a ponta cônica estiver inserida. A altura do diafragma é reduzida quando isto ocorre, isto é, a face de topo do diafragma perde contato com a superfície da seção fechada quando a qual se apoia.

[0019] A seção fechada da parte da injeção poderá ter sido desenhada para uma seringa Luer ou uma seringa Luer-lock. A parte para conexão da seção da injeção de preferência possui uma rosca externa, possibilitando, desta forma, que seja feita uma conexão Luer-lock com a seringa.

[0020] Para permitir que um diafragma autovedante seja fechado de modo asséptico, a seção para conexão está, de preferência, isolada por uma parte de retirada por ruptura que está conectada à extremidade de topo da parte para conexão através de uma zona anelar para ruptura. Na parte de remoção por ruptura, ao ser rompido, o diafragma autovedante estará exposto e a ponta cônica da seringa poderá, assim, ser inserida.

[0021] Para aprimorar a manipulação, a parte de retirada por ruptura possui, de preferência, uma lingueta lateral para ser presa e que se estende até a seção da borda da seção da tampa de fechamento.

[0022] Da mesma maneira como sucede com a parte de injeção, a tampa de fechamento de acordo com a invenção também poderá ter uma parte de remoção, visando permitir que um líquido medicinal seja removido com uma haste. A parte de retirada também terá, de preferência, uma seção projetada para o exterior e destinada à conexão,

tendo um recesso dentro do qual é inserida uma haste, bem como uma seção de fechamento projetada para o interior, que é fechada por um diafragma autovedante.

[0023] O diafragma perfurável é inserido em um recesso na seção de fechamento da peça removível sendo posicionada por encaixe rápido. O diafragma autovedante preferivelmente é fixado no local, dentro do recesso, em ação de grampeamento, por uma borda projetada para o interior da parte de fechamento. Para permitir que um diafragma autovedante seja fechado de modo asséptico, a seção para conexão está, de preferência, isolada por uma parte de retirada por ruptura que está conectada à extremidade de topo da parte para conexão através de uma zona anelar para ruptura. Para aprimorar a manipulação, a parte de retirada por ruptura possui, de preferência, uma lingüeta lateral para ser presa e que se estende até a seção da borda da seção da tampa de fechamento.

[0024] O contêiner de acordo com a invenção, que é, particularmente, um contêiner de infusão ou transfusão, preferencialmente com o formato de uma garrafa, é fechado por uma tampa de fechamento acima já descrita.

[0025] Uma configuração da invenção será descrita a seguir, com referência aos desenhos.

[0026] As figuras mostram:

[0027] a figura 1 mostra uma configuração de uma tampa de fechamento de acordo com a invenção,

[0028] a figura 2 é uma projeção lateral da tampa de fechamento mostrada na figura 1,

[0029] a figura 3 é uma seção ampliada através da tampa de fechamento mostrada na figura 1, on line III-III,

[0030] a figura 4A

[0031] e a 4B mostram a tampa de fechamento antes e depois da

inserção da ponta cônica de uma seringa de injeção,

[0032] a figura 4C é uma vista ampliada de um detalhe da figura 4B,

[0033] a figura 5 é uma vista seccional da tampa de fechamento, mostrada na figura 1 e

[0034] a figura 6 mostra uma configuração de um contêiner de acordo com a invenção, tendo a tampa de fechamento de acordo com a invenção.

[0035] As figuras 1 e 2 são elevações laterais da tampa de fechamento de acordo com a invenção, a qual possui uma parte de injeção A e uma parte de remoção B. Com exceção do diafragma autovedante, ou, em outras palavras, do diafragma perfurável, a tampa de fechamento é um componente inteiriço feito de material plástico, que pode ser fabricado a baixo custo em grandes quantidades.

[0036] A tampa de fechamento 1 possui uma seção de tampa 2 e uma seção de borda 3. A seção de tampa 2 possui uma seção externa 4 e uma seção 5 interna, que se projeta para fora. A partir da seção interna 5, que se projeta para o exterior, uma seção para a conexão 6 para inserção da ponta cônica de uma seringa de injeção sem agulha projeta-se para fora (figura 3). A seção para conexão 6 possui um recesso cônico 7 para receber a ponta cônica da seringa, enquanto forma uma vedação contra a mesma, bem como uma rosca externa 8. O recesso cônico 7 e a rosca externa 8 são desenhados de tal maneira que uma seringa padronizada e comercializada tipo Luer-lock pode ser ligada à seção para conexão.

[0037] A parte para conexão 6 está fechada por um componente de ruptura 9, o qual está ligado à extremidade de topo da seção para conexão por meio de uma zona anelar para ruptura 10. A peça para remoção por ruptura 9 possui uma tampa redonda 11, na qual está ligado, por meio de uma estreita ponte 12, uma lingueta lateral para re-

tenção 13, a qual se estende em sentido descendente até a seção da borda da seção da tampa. A lingueta para retenção 13 está desenhada de tal maneira que não se estende lateralmente além da tampa de fechamento.

[0038] A partir da seção central 5 da seção da tampa 2, uma seção de fechamento 14 com um recesso 15 se projeta na direção do interior. Encontra inserido no recesso 15, na parte de fechamento 14, um diafragma 16 autovedante posicionado no recesso, onde é aplicado com encaixe rápido.

[0039] O recesso 15, na seção de fechamento 14, possui uma seção cilíndrica 17 superior, a qual se segue à seção central 5 da seção da tampa 2. Em continuação à seção cilíndrica superior 17, encontra-se uma seção cilíndrica inferior 18, a qual é de diâmetro interno maior do que a seção cilíndrica superior 17. O diafragma 16 autovedante, portanto, possui uma seção anelar inferior 19 de diâmetro externo maior, que está integrada na seção cilíndrica 18 inferior do recesso 15. À seção 19 anelar do diafragma 16, segue sobre uma ponte central 20 um segmento superior discoidal 21, com menor diâmetro externo, o qual está assentado, de modo justaposto, no segmento 17 cilíndrico superior do recesso 15. A seção de fechamento apresenta uma borda 35 saliente para o interior, a qual prende o diafragma 16 com ação de aperto. O segmento 21 discoidal do diafragma 16, possui uma concavidade 22, semelhante a uma gamela, que possui um ou vários cortes 23, sendo fendido, por exemplo, em forma de cruz.

[0040] A parte da borda 3 da tampa de fechamento 1 possui, na parte inferior, uma borda 24 em forma de um rebordo que possui, em sua face inferior, uma ranhura circunferencial em forma de uma ranhura 25. A tampa de fechamento poderá ser integrada em uma garrafa, caso em que a ponta superior do gargalo da garrafa penetra no entalhe 25 na borda 24, em forma de rebordo da tampa de fechamento.

[0041] A maneira como opera a parte de injeção A da tampa de fechamento será descrita abaixo, com referência às figuras. 4A, 4B e 4C.

[0042] Para permitir que um líquido, tal como, por exemplo, um remédio, seja injetado com uma seringa de injeção sem agulha, a parte de retirada 9 é primeiramente removida da seção de conexão 6, girando a lingueta 13 lateralmente para prendê-la. Isto expõe o diafragma autovedante 16. A ponta cônica 36 de uma seringa de injeção sem agulha 26 é inserida no recesso cônico 7 na seção destinada à conexão 6. Quando isto tiver sido feito, a ponta cônica 36 pressionará contra uma seção abaulada 22 do diafragma 16 autovedante, e, como resultado, o diafragma passa a ser comprimido (figura 4C). Como resultado, a ponte central 20 do diafragma 16 é pressionada para dentro, e a seção abaulada 22 será aberta na região dos cortes 23. O remédio pode agora ser injetado.

[0043] Da mesma maneira como a parte de injeção A, a tampa de fechamento também possui uma parte B de remoção. As partes de injeção e de retirada, A,B estão dispostas uma próxima da outra, na seção central 5 da seção da tampa 2 da tampa de fechamento, lateralmente do eixo da tampa de fechamento. A parte B de remoção é da mesma construção como a parte de injeção A (figura 5).

[0044] A parte de retirada B possui uma parte de conexão 27 que se projeta para o exterior a partir da seção central 5 da seção da tampa 2, e que possui um recesso 28 para inserção da haste de um dispositivo de infusão. O recesso 28 na parte de conexão 27 está fechada por uma peça removível 29, a qual está conectada à extremidade de tipo da seção para conexão através de uma zona anelar para ruptura 30. A parte de retirada 30 novamente possui uma lingueta lateral para retenção 31, a qual tem o mesmo formato como a lingueta para retenção na seção de ruptura da parte de injeção. A partir da seção central

5 da seção da cobertura 2, projeta-se em sentido descendente uma seção de fechamento 32, na qual um diafragma 33, capaz de ser perfurado por uma haste, é fixado no local por ação de grampeamento. O diafragma 33 é mantido no local por uma borda 34, projetada para o interior, da seção de fechamento 32. Uma vez rompida a parte de ruptura 29, o diafragma 33 ficará exposto, sendo perfurado pela haste. Um líquido poderá ser removido com a haste.

[0045] A figura 6 mostra a tampa de fechamento de acordo com a invenção, juntamente com um contêiner, de acordo com a invenção, o qual, na presente configuração é uma garrafa BSF.

[0046] A tampa de fechamento 1 está firmemente assentada no gargalo 37 da garrafa 38, que será posteriormente enchida com uma solução de infusão, por exemplo. Como o gargalo da garrafa não está fechado, mas está aberto na região do topo, o líquido estará em contato direto com a tampa. Desta forma, torna-se possível que um remédio seja injetado com uma seringa de injeção sem agulha. De preferência, a tampa de fechamento terá o formato de uma tampa atarraxável enroscada no gargalo 37 da garrafa. Todavia, também é possível que a tampa de fechamento seja soldada no gargalo da garrafa.

REIVINDICAÇÕES

1. Tampa de fechamento (1) para um recipiente com um interior para receber líquidos medicinais, particularmente, um contêiner BFS (38), a tampa de fechamento (1) apresentando uma seção de tampa (2) e uma seção de borda (3), caracterizado pelo fato de que apresenta,

- uma parte de injeção (A) para a injeção de um líquido medicinal está integrada, na seção de tampa (2), a dita parte de injeção (A) possuindo uma seção de conexão (6) projetada para o exterior, tendo um recesso cônico (7) para nele receber de modo vedante a ponta cônica de uma seringa de injeção sem agulha, e uma seção de fechamento (14) projetada para o interior, que possui um diafragma autovedante (16) para fechar o recesso (7) da seção de conexão (6), estando o referido diafragma autovedante (16) cortado, sendo que a seção de conexão (6) da parte de injeção (A) é fechada com um componente de ruptura (9) que é conectado a extremidade superior da seção de conexão (6) por meio de uma zona anelar de ruptura (10), e o componente de ruptura (9) tem uma lingueta lateral para retenção (13) se estendendo até a seção de borda (3) da tampa de fechamento (1), e

- uma parte de retirada (B) para retirar o líquido medicinal usando uma haste é disposta na seção de tampa (2), a dita parte de retirada (B) apresentando uma parte de conexão (27) direcionada para fora, com um recesso (28) para receber a haste e uma seção de fechamento (32) voltada para dentro que apresenta um diafragma (33) transfixável para fechar o recesso (28) da parte de conexão (27), sendo que a parte de conexão (27) da parte de retirada (B) é fechada com a parte de ruptura (29), que é conectada a extremidade superior da parte de conexão (27) por meio de uma zona anelar de ruptura (30), e a parte de ruptura (29) da parte de retirada (B) apresenta uma lingueta

lateral (31) que se projeta até a seção de borda (3) da tampa de fechamento (1).

2. Tampa de fechamento de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a seção de fechamento (14) da parte de injeção (A) possui um recesso (15), dentro do qual é inserido o diafragma autovedante (16), com engate de encaixe rápido.

3. Tampa de fechamento de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que a seção de fechamento (14) da parte de injeção (A) possui uma borda (35) projetada para o interior, que prende o diafragma autovedante (16) na sua posição dentro do recesso (15) por uma ação de aperto.

4. Tampa de fechamento de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 3, caracterizada pelo fato de que a seção de fechamento (14) da parte de injeção (A) é formada com o diafragma autovedante (16) de tal forma que, ao estar inserida a ponta cônica de uma seringa de injeção, o diafragma (16) será comprimido axialmente no recesso (15), ocasionando, assim, a abertura do diafragma (16).

5. Tampa de fechamento de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, caracterizada pelo fato de que o recesso (15), na seção de fechamento (14) da parte de injeção (A), possui uma primeira seção cilíndrica (17), que se junta com a seção da tampa (2), bem como uma segunda seção cilíndrica (18), que se junta com a primeira seção cilíndrica (17) e que possui diâmetro interno maior do que a primeira seção cilíndrica (17).

6. Tampa de fechamento de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que o diafragma autovedante (16) possui uma seção anelar (19), disposta na segunda seção cilíndrica (18) do recesso (15), bem como um segmento (21) discoidal, que é sequencial ao segmento anelar, por meio de uma ponte central (20), estando integrado no primeiro segmento cilíndrico (17).

7. Tampa de fechamento de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que a seção abaulada (21) do diafragma autovedante (16) possui uma depressão (22) em forma de gamela.

8. Tampa de fechamento, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 7, caracterizada pelo fato de que a parte de conexão (6) da parte de injeção (A) possui uma rosca externa (8).

9. Tampa de fechamento de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizada pelo fato de que o diafragma transfixável (33) da parte de retirada (B) é inserida dentro do recesso (28) com um engate de encaixe rápido.

10. Tampa de fechamento de acordo com a reivindicação 9, caracterizada pelo fato de que a seção de fechamento (32) da parte de retirada (B) possui uma borda (34) projetada para o interior, que prende, com ação de aperto, o diafragma (33) transfixável dentro do recesso (28).

Fig. 1

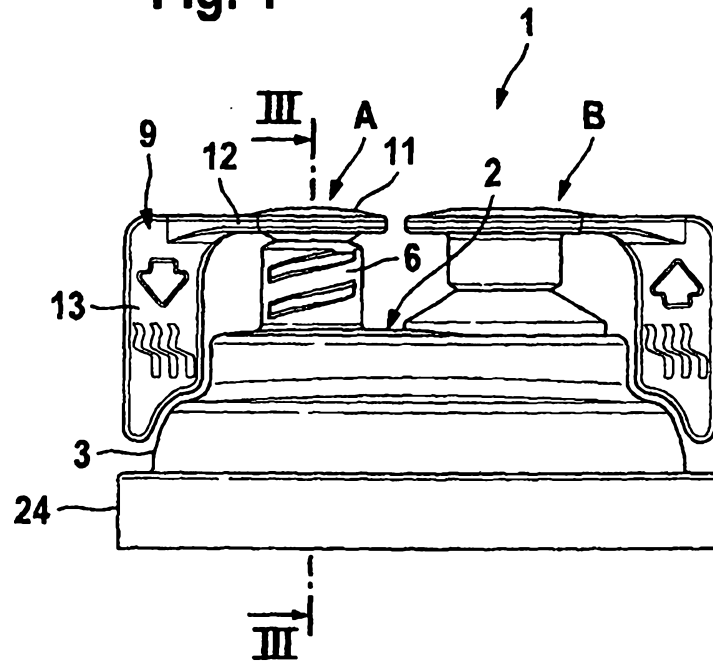


Fig. 2

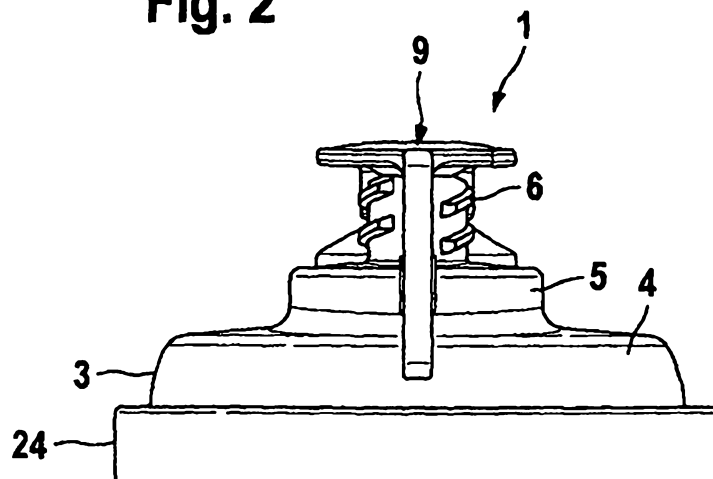
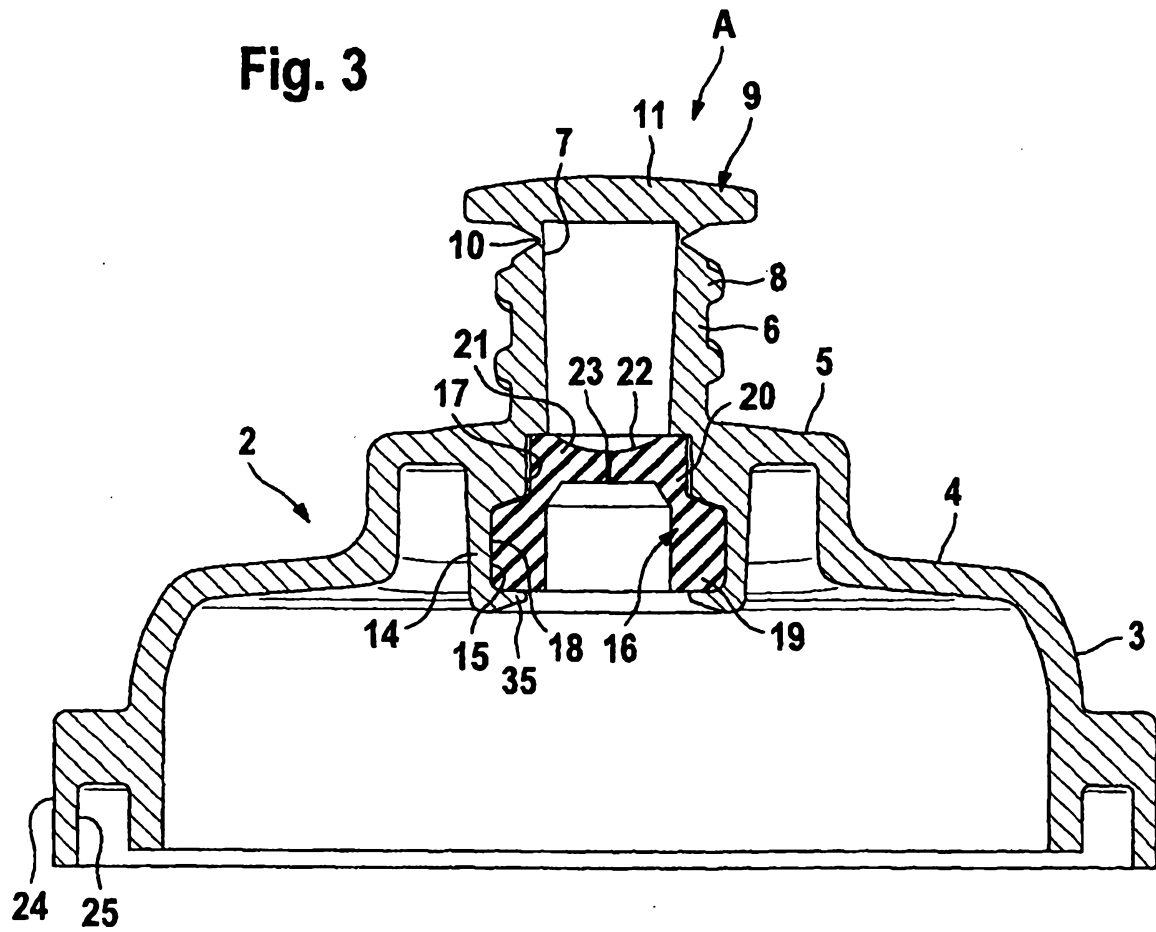


Fig. 3



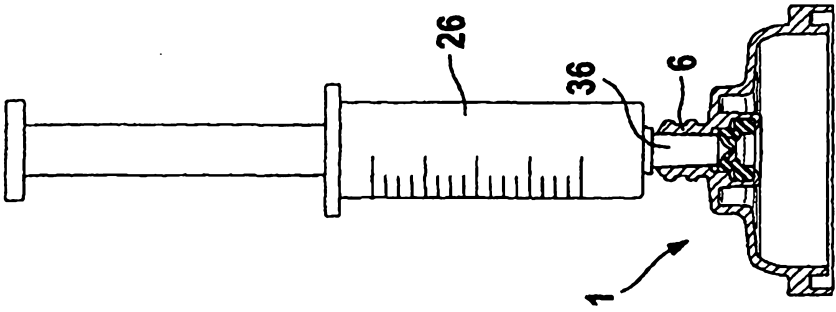


Fig. 4b

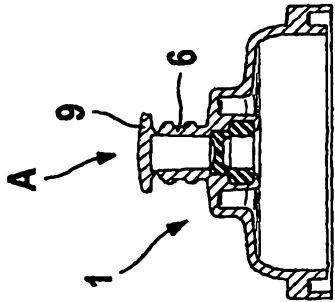


Fig. 4a

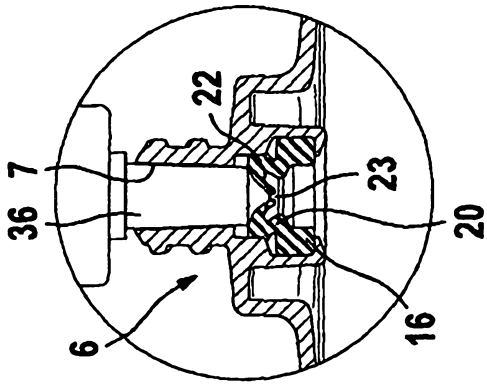


Fig. 4c

Fig. 5

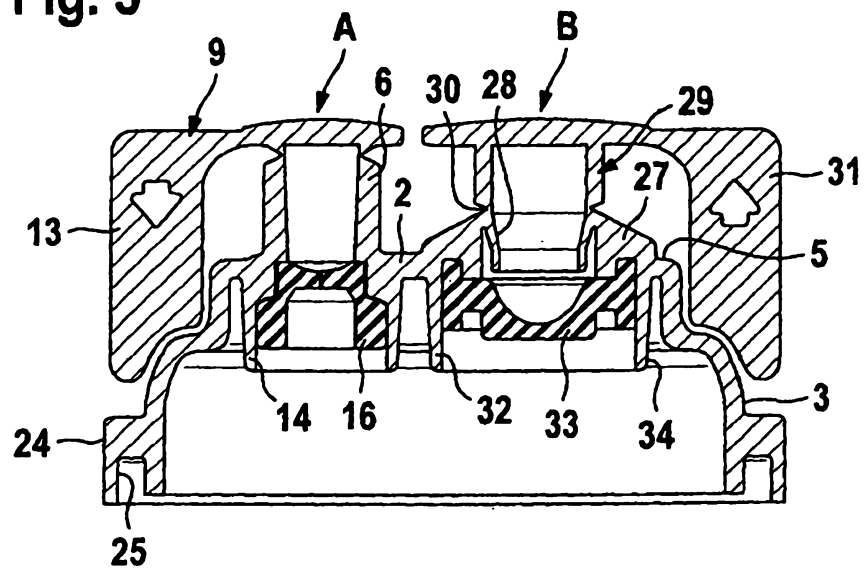


Fig. 6

