

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 546 503**

51 Int. Cl.:

B65D 75/58 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.09.2009 E 09778275 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.07.2015 EP 2326571**

54 Título: **Envase de dosis individual seguro para niños para sistemas terapéuticos transdérmicos o formas de administración en forma de lámina**

30 Prioridad:

08.09.2008 US 191362 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

24.09.2015

73 Titular/es:

**LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG
(100.0%)**

**Lohmannstrasse 2
56626 Andernach, DE**

72 Inventor/es:

KRUMME, MARKUS

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 546 503 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Envase de dosis individual seguro para niños para sistemas terapéuticos transdérmicos o formas de administración en forma de lámina

5 La presente invención se refiere a envases de dosis individual para sistemas terapéuticos transdérmicos o formas de administración en forma de película o bien en forma de lámina que sean fáciles de abrir y sin embargo seguros para niños de acuerdo con el preámbulo de la reivindicación 1.

10 La presente invención comprende también un procedimiento para fabricar los envases de dosis individual de acuerdo con la invención que se caracteriza por un empleo de material económico de acuerdo con la reivindicación 11.

15 Los medicamentos deberían estar envasados separados como dosis individuales para poder garantizarse que se tome en un momento deseado solamente una dosis predeterminada del producto farmacéutico que ha de administrarse y pueda evitarse una dosificación múltiple involuntaria. Además, los medicamentos durante el almacenamiento tras su fabricación deberían protegerse de influencias medioambientales perjudiciales para conservar la calidad del medicamento. Para estas exigencias no son suficientes recipientes que contienen varias unidades de medicamento, porque al abrir el recipiente repetidamente para extraer el medicamento previsto en cada caso para la administración pueden extraerse sin querer demasiadas unidades de medicamento. Además toda la conservabilidad del contenido de estos recipientes se acorta mediante la carga química y/o mecánica de las unidades de medicamento que va acompañada con la apertura del recipiente, por ejemplo mediante humedad u oxígeno. La merma de la caducidad es más intensa cuanto más sensible reacciona el medicamento o producto farmacéutico a la carga mecánica y/o química.

25 Un aspecto adicional esencial en el envase de medicamentos es la seguridad para la protección de personas frente a una automedicación involuntaria. Especialmente los niños ven los envases como una invitación para abrirlos a causa de su curiosidad natural, de manera que pueden descubrir involuntariamente sustancias peligrosas para ellos. Por lo tanto, los envases de medicamentos deberían estar diseñados de manera que no puedan abrirse involuntariamente, especialmente por parte de niños.

30 No obstante los envases, especialmente también envases de medicamento deberían ser fáciles de abrir para que, por ejemplo, las personas de la tercera edad puedan llegar sin problemas a sus medicamentos. El facilitar un envase seguro para niños pero sin embargo agradable para personas de la tercera edad, es decir fácil de abrir, presenta problemas al ingeniero de envases cuyas soluciones parecen excluirse unas a otras.

Por el estado de la técnica se conocen propuestas para envases fáciles de abrir pero seguros para niños.

40 El documento de divulgación EP 1 626 010 A1 da a conocer un envase flexible de una lámina flexible que está enrollada alrededor de un producto y está sellado en el solapamiento en el lado longitudinal así como en sus extremos enfrentados entre sí, de manera que se origina una cavidad para el producto. La lámina flexible es sustancialmente resistente al desgarre, no obstante cada envase presenta una zona de debilitamiento bien posicionada, localmente limitada que posibilita un desgarre manual de la lámina flexible y la apertura del envase.

45 El documento de divulgación US 2006/0138016 A1 se refiere a un envase de seguridad en el que una tira de material de envasado está dotada de al menos una concavidad que sirve para el alojamiento del producto de envasado y una banda de sellado subyacente que están selladas entre sí en el borde de la concavidad, teniendo la banda de sellado una resistencia que impide empujar hacia adentro el producto de envasado si se ejerce presión desde afuera a la banda de material de envasado. Cada envase individual presenta dos líneas de debilitamiento paralelas a través de las cuales una esquina del envase puede doblarse hacia adentro de tal manera que la banda de sellado puede perforarse con la esquina puntiaguda del envase para poder extraer el producto de envasado.

55 En el estado de la técnica se describen soluciones para cada uno de los problemas mencionados anteriormente. Así en el documento de divulgación DE 10 2004 047 445 A1 se da a conocer un envase que no puede volver a precintarse para productos peligrosos para la salud que presenta dos elementos de material de envasado dispuestos uno encima de otro, una primera sección de superficie en cuyo borde o bordes los dos elementos de material de envasado están unidos de manera separable, formándose entre los dos elementos de material de envasado al menos una cavidad rodeada por todos los lados para alojar el producto de envasado, y una segunda sección de superficie dispuesta fuera de la primera sección de superficie o contigua a ésta, en cuyo borde o bordes los dos elementos de material de envasado están unidos de manera separable. Al menos uno de los dos elementos de material de envasado está dotado con al menos una estructura que discurre dentro de la segunda sección de superficie y posibilita el desgarre del o de los elementos de material de envasado.

65 En el documento de divulgación US 2006/0023976 A1 se describen bolsas de la que puede tirarse para una o varias dosis de un medicamento en las que dos bandas de material de envasado están selladas entre sí en los bordes y la que está en la zona del borde de sellado está dotada de una estructura de superficie que posibilita el desgarre que

está cruzada por una línea de plegado. El borde de la bolsa debe doblarse a lo largo de la línea de plegado para que pueda desgarrarse en la estructura de superficie y abrirse.

5 En el documento de divulgación DE 10 2006 041 921 A1 se describe un envase para películas que contienen principios activos que comprende una capa de soporte y una capa de cubierta unida a ésta de manera separable y en una disposición por parejas presenta dos zonas de superficie enfrentadas separadas una de otra por una parte plana dentro de las cuales la capa de cubierta no está unida con la capa de soporte, por lo que se forman dos espacios separados uno de otro rodeados por todas las partes para alojar por parejas las mencionadas películas. Dentro del borde mencionado está prevista una zona de superficie adicional en la que la capa de soporte no está unida con la capa de cubierta, por lo que se forma una cavidad rodeada por todos los lados. Dentro de la parte plana existe al menos una línea de perforación.

15 En los envases de lámina conocidos por los documentos DE 10 2004 047 445 A1, US 2006/0023976 A1 y DE 10 2006 041 921 A1 el objetivo de facilitar un envase seguro para niños, que al mismo tiempo ofrezca protección del producto de envasado frente a un deterioro químico, se resuelve mediante el empleo de una bolsa de dos láminas de la que puede tirarse fabricada por sellado en caliente que contienen en cada caso una capa de aluminio delgada. Los envases de láminas presentan un corte aplicado lateralmente que sin embargo no corta el lado de la bolsa por sí mismo. Por ello las bolsas deben plegarse en el medio del corte más allá de un ángulo de 90° para generar una incisión de rotura en el lado del borde de bolsa. Con ello se descubre un medio auxiliar de apertura para el agarre con cuyo medio auxiliar pueden separarse tirando de las dos láminas de la bolsa.

25 El envasado de medicamentos/formas de administración en forma de película o en forma de lámina representa un reto especial dado que las películas y las láminas reaccionan de manera sensible a cargas químicas (humedad, oxígeno) y mecánicas. Para fabricar envases con el efecto de protección necesario deben emplearse las denominadas "láminas de alta barrera" como material de envase que pueden cargarse mecánicamente y permiten en todos los casos una permeabilidad reducida de gases y humedad. Estas láminas tienen la desventaja de que son caras. Además la superficie de formas farmacéuticas en forma de película o en forma de lámina, comparado con otras formas farmacéuticas para aplicaciones orales (comprimidos, grajeas, cápsulas, pastillas y similares) es bastante grande. Los envases necesarios para formas de administración en forma de película o en forma de lámina son más grandes en cuanto a la superficie que la forma de administración misma, debiendo considerarse además que la lámina de material de envasado debe cubrir tanto el lado superior como también el lado inferior de la forma de administración en forma de película o en forma de lámina. Por tanto, en cuanto a la superficie, debe emplearse más del doble de material de envasado que de producto a envasar. Una proporción desfavorable de costes de envasado con respecto a los costes de producto ha de evitarse en las formas de administración en forma de película o en forma de lámina envasadas individualmente, para que los costes para el producto final no sean más elevados de lo deseado.

40 Aunque el envasado de formas de administración individuales en forma de película o en forma de lámina cumple con los requisitos de protección para el medicamento sin embargo tiene la desventaja de que su realización práctica es muy cara porque requiere un empleo de material elevado y los envases correspondientes pueden producirse solamente de manera comparativamente lenta. Aunque a través del enfoque por parejas dado a conocer por el documento DE 10 2006 041 921 A1 los costes de fabricación pueden disminuirse mediante una reducción de la duración de funcionamiento de máquina y del empleo de material, la desventaja en este enfoque consiste en que solamente en el envasado de películas en parejas (formas de administración en forma de película) se da un envase seguro para niños. Al deshacer el aseguramiento para niños para descubrir una forma de administración, aunque deja a la otra forma de administración todavía químicamente estanca ya no se da más el aseguramiento para niños. En este sentido el empleo de un envase de acuerdo con el documento DE 10 2006 041 921 A1 es solamente indicado cuando el intervalo entre la toma de la primer dosis individual y la toma de la segunda dosis individual no es demasiado grande.

50 La presente invención se basa en el objetivo de facilitar un envase fácil de abrir, pero seguro para niños para dosis individuales en forma de formas de administración en forma de película o bien en forma de lámina, así como para sistemas terapéuticos transdérmicos (TTS) que han de fabricarse de manera más sencilla y más segura en el manejo frente a los envases conocidos y al mismo tiempo de manera más económica y/o ahorrando material.

55 El objetivo se resuelve mediante un envase que no pueda volver a precintarse en forma de una bolsa con borde de sellado de la que puede tirarse que presenta un medio auxiliar de agarre y de tirada dispuestos asimétricamente y que se fabrica empleando un material de envasado resistente a la rotura, que pueda sellarse que presenta una baja resistencia al desgarre progresivo. El medio auxiliar de agarre hace las veces de aseguramiento para niños, es decir como aseguramiento frente a la apertura involuntaria del envase y está configurado de manera que el envase puede elaborarse en hilera ahorrando material.

65 El medio auxiliar de agarre y de desgarre de acuerdo con la invención es una tira complementaria en superficie por parejas. Esto significa que las tiras de dos bolsas de borde sellado con la misma cubierta pueden plegarse y complementarse para dar lugar a una zona de superficie cuadrangular, es decir una zona superficial rectangular o cuadrada de manera complementaria en cuanto a la superficie. Esto puede conseguirse porque la tira está dispuesta

asimétricamente y excéntricamente en la bolsa de borde sellado.

En el caso de material de envasado para la fabricación de la bolsa de borde sellado se trata preferiblemente de un material de envasado que presenta tasas de permeabilidad reducidas para gases y humedad.

5 Para la asunción de las diferentes funciones que ha de cumplir el material de envasado son especialmente adecuados materiales de envasado con una estructura multicapa. En el caso de estos materiales de envasado en los que las capas individuales se han unido para dar lugar a un compuesto, preferiblemente en forma de un laminado, las capas individuales del material de envasado asumen una o varias funciones. Sin embargo para los
10 envases de acuerdo con la invención pueden emplearse también películas o láminas de una sola capa como material de envasado siempre que éstas puedan asumir todas las funciones necesarias del material de envasado.

15 La bolsa de borde sellado se compone de dos elementos de material de envasado dispuestos uno encima de otro, un primer elemento de material de envasado y un segundo elemento de material de envasado, entre los cuales se encuentra el producto de envasado, por ejemplo el sistema terapéutico transdérmico o la forma de realización en forma de película o en forma de lámina. El producto de envasado se encierra por una costura de sellado circundante y continua, es decir no interrumpida entre los dos elementos de material de envasado.

20 El material de envasado para los elementos de material de envasado de la bolsa de borde de sellado de acuerdo con la invención es resistente a la rotura y presenta al mismo tiempo una baja resistencia al desgarre progresivo. Mediante la resistencia al desgarre del material de envasado no es posible desgarrar el envase manualmente, es decir sin medios auxiliares como tijeras, cuchillos o dientes.

25 No obstante un desgarre existente puede ampliarse y conseguirse en un lugar predeterminado, debilitado, por ejemplo en una muesca, una propagación de desgarre de manera que un desgarre progresivo manual es posible sin medios auxiliares.

30 La resistencia al desgarre del material de envasado asciende a al menos 20 N, preferiblemente a al menos 50 N y especialmente preferible a al menos 70 N. Preferiblemente la resistencia al desgarre del material de envasado se sitúa por debajo de 2000 N, especialmente preferible por debajo de 150 N y especialmente preferible por debajo de 100 N, medido en los elementos de material de envasado unidos entre sí que forman el envase.

35 La resistencia al desgarre progresivo del material de envasado no debe ser demasiado reducida porque entonces no puede garantizarse más una protección suficiente del producto de envasado y existe el peligro de que los medios auxiliares de agarre mencionados se arranquen al abrir el envase. Esto puede determinarse mediante ensayos sencillos. La resistencia al desgarre progresivo del material de envasado asciende a menos de 10 N, preferiblemente a menos de 2 N, especialmente preferible a menos de 1,5 N y preferiblemente por encima de 0,5 N, medido en los dos elementos de material de envasado unidos entre sí que forman el envase.

40 La resistencia al desgarre y la resistencia al desgarre progresivo del material de envasado pueden determinarse por medio de máquinas de comprobación de tracción conocidas empleando una toma de muestra para ensayos de desgarramiento (tipo nº 00740) (por ejemplo en venta por FRANK Prüfgeräte GmbH, D-69488 Birkenau).

45 Para permitir o facilitar el desgarre progresivo del material de envasado la resistencia al desgarre asciende a un múltiplo de la resistencia al desgarre progresivo. Preferiblemente la proporción de resistencia al desgarre con respecto a la resistencia al desgarre progresivo se sitúa en el intervalo de 2: 1 a 200: 1, especialmente preferido en el intervalo de 50: 1 hasta 150: 1, con respecto a la resistencia al desgarre y a la resistencia al desgarre progresivo de los elementos de material de envasado unidos entre sí.

50 Los materiales de envasado que presentan las propiedades mencionadas (resistencia al desgarre, resistencia al desgarre progresivo) son conocidos para el experto, preferiblemente se trata en este caso de materiales de plástico, metal (por ejemplo aluminio) flexibles, en forma de lámina, o materiales compuestos de los materiales mencionados. Las láminas de poliéster son materiales de envasado especialmente adecuados. Como materiales en forma de lámina pueden emplearse tanto monoláminas como también laminados de dos o varias capas. Como materiales de
55 plástico se consideran especialmente los siguientes, de manera individual o en combinación: poliéster (por ejemplo tereftalato de polietileno), polietileno (por ejemplo HDPE, LDPE), polipropileno, poliisobutileno, poliestireno, cloruro de polivinilo, poliamida, policarbonato, acetato de celulosa. La densidad de los materiales en forma de lámina se sitúa preferiblemente en el intervalo de 5 a 300 µm, especialmente preferible de 50 a 200 µm.

60 Un material de lámina preferido adicional es Borex® (BP Chemicals), un copolímero de acrilonitrilo y butadieno. A casusa de sus buenas propiedades de barrera y capacidad de resistencia química es especialmente adecuado para envasar medicamentos con un contenido en principios activos agresivos y/o volátiles, por ejemplo, nicotina.

65 El material de envasado para el envase de acuerdo con la invención debe ser capaz de sellarse de manera que los dos elementos de material de envasado puedan sellarse entre sí, preferiblemente mediante sellado en caliente, pero también con cualquier otro procedimiento adecuado de sellado en caliente o procedimiento de sellado en frío como

sellado por ultrasonido, sellado por láser o procedimientos de soldadura de láminas similares conocidos por el experto.

5 Los materiales adecuados capaces de sellarse deben ser químicamente estancos a la humedad y al aire para garantizar la protección del producto de factores medioambientales externos. Al mismo tiempo estos materiales después del sellado posibilitan una separación del compuesto de los dos elementos de material de envasado para abrir el envase con baja fuerza de desgarre.

10 En una forma de realización preferida, el material de envasado presenta una capa sellable que está dirigida al producto. Las capas sellables de este tipo se basan en polietileno y están a la venta comercialmente. Por ejemplo la tecnología Core-Peel™ vendida por la empresa Amcor Flexibles así como materiales similares con base de polietileno que ofrecen muchos fabricantes de materiales de envasado por ejemplo las empresas Danapak, Huhtamaki, Alcan o Klöckner.

15 Las uniones separables mencionadas se forman preferiblemente mediante costuras de sellado o superficies de sellado para las que pueden emplearse como medio de sellado lacas de láminas pelables (Peel-Lack) o adhesivos termoplásticos. Las masas de sellado y procedimientos de sellados adecuados son conocidos para el experto, por ejemplo masas de sellado con base de polietileno LD o copolímeros de etileno vinil acetato.

20 Las costuras de sellado o superficie de sellado presentan preferiblemente un ancho de 0,1 mm a 10 cm, especialmente preferiblemente un ancho de 1 mm a 2 cm y especialmente preferible un ancho de 2 mm a 8 mm, y se extienden preferiblemente por toda la longitud o ancho de los elementos de material de envasado. En lugares especialmente expuestos el ancho de costura de sellado puede ser también mayor. Para dificultar adicionalmente la apertura del envase una de las costuras de sellado puede estar configurada más ancha que las otras costuras de sellado.

30 La fuerza de agarre para tirar de sellados que pueden separarse bien se sitúa en el intervalo de 1-50 N/15 mm de ancho de costura de sellado, preferiblemente en el intervalo de 3-20 N/15 mm. Esto significa que las costuras de sellado o superficies de sellado presentan preferiblemente una resistencia (=resistencia de sellado) en el intervalo de 1 N/15 mm a 50 N/15 mm, preferiblemente de 2 N/15 mm a 20 N/15 mm.

35 En una forma de realización preferida el material de envasado no es, o apenas es, permeable para gases y humedad, es decir presenta tasas de permeabilidad reducidas para gases y humedad. Preferiblemente el material de envasado comprende una capa de alta barrera en forma de una lámina que contiene aluminio. El material de envasado puede presentar sin embargo cualquier otra lámina de alta barrera. A modo de ejemplo han de mencionarse láminas de policlorofluoretileno (PTFE), comercialmente en venta por la empresa Honeywell bajo el nombre comercial Aclar™, láminas de copolímero de cicloolefina (COC) que se venden bajo la marca Topas © de la empresa Ticona y láminas de tereftalato de polietileno con un recubrimiento cerámico de SiO_x o AlO_x.

40 Los dos elementos de material de envasado pueden estar fabricados de los mismos materiales o de materiales de diferente tipo. Preferiblemente al menos uno de los dos elementos de material de envasado se compone de material transparente (por ejemplo lámina de plástico transparente).

45 Además la invención comprende formas de realización en las que un elemento de envasado o los dos elementos de envasado tienen igual o diferente coloración, pudiendo tratarse en cada caso de una coloración transparente u opaca. Por ejemplo, uno de los dos elementos de material de envasado puede estar fabricado de un material compuesto de papel (o cartón) no transparente con plásticos (por ejemplo con papeles recubiertos con polietileno o tereftalato de polietileno) y el segundo elemento de material de envasado de una lámina de plástico transparente coloreada o sin color. Para reducir la permeabilidad al aire, a la luz y al vapor de agua es ventajoso si al menos una superficie de la capa de soporte y/o de la capa de cubierta está metalizada (por ejemplo recubierta de aluminio).

50 En una forma de realización especial, en el caso de al menos uno de los elementos de material de envasado de la bolsa de borde sellado se trata de un material de envasado que contiene un material orientado, es decir un material expandido monoaxialmente. En el empleo de un material expandido monoaxialmente la baja resistencia al desgarre está orientada en perpendicular a la tira de agarre. Con ello la separación del aseguramiento para niños puede facilitarse si la dirección de rotura para separar el aseguramiento para niños está situada en la dirección de la resistencia al desgarre progresivo más débil.

60 Un ejemplo para un material de envasado especialmente preferido es un compuesto de polipropileno extendido monoaxialmente (50 µm – 70 µm de densidad), aluminio (9µm – 20 µm de densidad) y polietileno (20 µm – 100 µm de densidad).

65 La peculiaridad de la bolsa de borde sellado de acuerdo con la invención consiste en la configuración de una tira que sirve como medio auxiliar de agarre en cada uno de los dos elementos de material de envasado que posibilita el agarre separado de los dos elementos de material de envasado y sin los cuales no se puede lograr una apertura del envase dado que la resistencia al desgarre del material envasado lo impide.

En el caso del medio auxiliar de agarre se trata de una tira complementaria en superficie. Esto significa que las tiras de dos bolsas de borde sellado con la misma cubierta en su emparejamiento pueden plegarse y complementarse para dar lugar a una zona de superficie cuadrangular.

- 5 El envase de acuerdo con la invención se explica a continuación con relación a las figuras. En este caso las figuras sirven únicamente para la ilustración de la invención sin limitarla sin embargo a lo representado.

La figura 1 muestra una forma de realización preferida del envase de dosis individual de acuerdo con la invención en vista en planta.

- 10 La figura 2A muestra la arista delantera de una forma de realización preferida del envase de dosis individual de acuerdo con la invención antes de la apertura.

- 15 La figura 2B representa la zona del envase de dosis individual de acuerdo con la figura 2A en el que la esquina superior derecha de la tira a lo largo de la línea A-A' en la figura 2A se dobló de manera que la estructura para desgarrar el material de envasado posibilita su desgarre progresivo a lo largo de la línea B-B' en la figura 2A.

- 20 La figura 2C representa la zona del envase de dosis individual de acuerdo con la figura 2A en la que la tira en la estructura que posibilita un desgarre del material de envasado se desgarró a lo largo de la línea B-B' en la figura 2A.

- La figura 2D representa la zona del envase de dosis individual de acuerdo con la figura 2A después de haber arrancado el aseguramiento para niños de manera que las dos tiras de los elementos de material de envasado que sirven como medio auxiliar de agarre están descubiertas.

- 25 La figura 3A ilustra las fuerzas de separación que son necesarias para la apertura de un envase conocido por el estado de la técnica que está dotado con un medio auxiliar de agarre que discurre por todo el ancho de la bolsa de borde sellado.

- 30 La figura 3B ilustra las fuerzas de separación que son necesarias para la apertura de un envase conocido por el estado de la técnica en el que la costura de sellado dispuesta para el medio auxiliar de agarre está configurada en forma de V.

- 35 La figura 3C ilustra las fuerzas de separación que son necesarias para la apertura de un envase de acuerdo con la invención que presenta un medio auxiliar de agarre asimétrico que discurre por la mitad de ancho de la bolsa de borde sellado.

La figura 4 es un esbozo de la disposición de envases de dosis individuales de acuerdo con la invención en su fabricación en serie a partir de cintas.

- 40 Las figuras 5A a 5D ilustran diferentes formas de realización de tiras complementarias en superficie.

La figura 6 muestra una pareja de envases en la que el principio de simetría puntual se aclara con la disposición por pares de dos envases de dosis individuales.

- 45 En el caso del envase (1) de acuerdo con la invención se trata de una bolsa de borde sellado de dos elementos de material de envasado (11, 12) dispuestos uno encima de otro de los cuales un elemento de material de envasado forma la capa de cubierta y el otro elemento de material de envasado forma la base, entre los cuales está dispuesto el producto de envasado (5) preferiblemente un sistema terapéutico transdérmico o una forma de administración en forma de lámina o en forma de película. Los dos elementos de material de envasado están sellados entre sí de tal manera que el producto de envasado (5) está rodeado de un borde de sellado (3) continuo, circundante. Por ello se origina un compartimento (4) cerrado por todos los lados en el que está incluido el producto de envasado.

- 50 La bolsa de borde sellado (1) presenta una arista delantera (8), una arista trasera (9) y dos aristas laterales (10, 10') que discurren preferiblemente paralelas.

- 55 Cada uno de los dos elementos de material de envasado (11, 12) dispuestos uno encima de otro que están unidos entre sí mediante el borde sellado (3) presenta una tira (2), que de manera asimétrica por los bordes en el lado de la bolsa de borde sellado denominado a continuación extremo delantero, sobresale por el borde de sellado (3) de ese lugar.

- 60 Las tiras (2) de los dos elementos de material de envasado son fundamentalmente la mitad de anchas que la bolsa de borde sellado. La arista delantera (8) del envase de dosis individual de acuerdo con la invención que se forma en una de sus mitades por el borde sellado (3) delantero, y en su otra mitad, por las tiras (2) puede discurrir en forma de S, sigmoidea, angular, oblicua o diagonal.

- 65 Las tiras están configuradas complementarias en superficie de manera que dos tiras de bolsas de borde sellado con

la misma cubierta pueden plegarse y complementarse por una pareja para formar una zona de superficie cuadrangular.

5 Las tiras dispuestas una encima de otra de los dos elementos de material de envasado están selladas entre sí en su extremo que está opuesto al borde sellado (3) en una franja estrecha, que discurre en esta zona por todo el ancho de las tiras. Esta zona sellada (6) representa un componente fundamental del aseguramiento para niños del envase de acuerdo con la invención.

10 El aseguramiento para niños del envase se consigue porque las tiras como medio auxiliar de agarre necesario pueden descubrirse para desgarrar el envase solamente al superar un aseguramiento para niños. Este aseguramiento consiste en que las dos zonas de los elementos de material de envasado que forman la tira mediante su sellado en la zona de sellado (6) no pueden separarse sin más una de otra. A causa de la resistencia al desgarre del material de envasado no es posible arrancar manualmente el aseguramiento para niños, es decir retirar la zona de sellado (6).

15 El descubrimiento de los medios auxiliares de agarre se realiza arrancando el sellado (6) trasero tras doblar las tiras a lo largo de la línea A-A' que guía a través de una estructura (7) para desgarrar el material de envasado en al menos uno de los dos elementos de material de envasado en la zona de las tiras en la que no están sellados entre sí los dos elementos de material de envasado. Aquí se considera la baja resistencia al desgarre progresivo que
20 posibilita solo el arranque del sellado (6).

La estructura (7) para desgarrar el material de envasado está dispuesta en la zona de la tira en la que las dos tiras no están selladas entre sí. La estructura para desgarrar el material de envasado no tiene contacto con el borde o no tiene ninguna unión con la arista del elemento de material de envasado.

25 La estructura para desgarrar el material de envasado posibilita la superación de la resistencia al desgarre inicial cuando la estructura mediante el doblado de la tira a lo largo de la línea A-A' alcanza a tocar los bordes con el contorno del envase. Entonces, solo ahora el material de envasado a causa de su resistencia al desgarre progresivo relativamente baja puede romperse sin herramientas a lo largo de la línea B-B' para arrancar la zona de sellado (6) que sirve como aseguramiento para niños.

30 La estructura para arrancar el material de envasado puede estar configurada orientada mediante entalladura, pero también mediante debilitamiento local, por ejemplo mediante efecto de radiación, como se describe por ejemplo en el documento EP 1 626 010 A1. La estructura para arrancar el material de envasado se realiza en este caso en la zona de la tira, en la que los dos elementos de material de envasado no están sellados entre sí, preferiblemente más cerca en la zona de sellado (6) que en el borde de sellado (3) de manera que tras arrancar la zona de sellado (6) se da todavía un tamaño suficiente de los medios auxiliares de agarre.

35 Mediante esta disposición de la estructura para arrancar el material de envasado no se perjudica la estanqueidad del envase ni en la zona del borde de sellado ni dentro de la bolsa de borde de sellado.

40 La estructura para arrancar el material de envasado no debería tener de acuerdo con la invención ningún contacto marginal con el envase de manera que esta estructura, solo mediante el doblado de la tira a lo largo de una línea que discurre a través de esta estructura, por ejemplo a lo largo de la línea A-A' (figura 2A) corta el borde del contorno originado mediante el doblado (figura 2B).

45 Como estructuras que posibilitan el arranque del/de los elementos de material de envasado son adecuados preferiblemente: cortes rectos, cortes dentados u ondulados, perforaciones, especialmente perforaciones de puntos y/o cortes dispuestos unos tras otros, rebajes de material, estampados, especialmente estampados en forma de flecha, triangulares o en forma de rombo, así como puntos de rotura programada.

50 La estructura mencionada que posibilita el arranque del/de los elementos de material de envasado puede estar presente en uno de los dos elementos de material de envasado o en los dos, prefiriéndose la forma de realización anteriormente mencionada. En este caso las estructuras para arrancar el material de envasado en los dos elementos de material de envasado están configuradas preferiblemente igual o similares y dispuestas unas respecto a otras con la misma cubierta.

55 El uso previsto permite mediante la alta resistencia al desgarre y al evitar entalladuras dirigidas hacia el interior en el perímetro no se permite ningún arranque inicial. Mediante el doblado en el lugar debilitado del eje longitudinal puede conseguirse un arranque y separarse el lugar sellado del medio auxiliar de agarre. Con ello el medio auxiliar de agarre para los dos elementos de material de envasado puede agarrarse y el desgarre puede realizarse por una esquina. Mediante el desgarre por una esquina se evitan máximos de fuerza de pelado en comparación con el promedio.

60 La apertura del envase se realiza en general en la que manera que los dos elementos de material de envasado se doblan a lo largo de una línea que discurre a través de la estructura para arrancar el material de envasado (figura

2A) de manera que la estructura toca el borde del contorno del envase que se produce mediante el doblado (figura 2B). A causa de la baja resistencia al desgarre progresivo el aseguramiento para niños (6) puede desgarrarse en primer lugar (figura 2C) y a continuación arrancarse. Por ello puede accederse ahora a las tiras de los dos elementos de material envasado por separado (figura 2D) y sirven ahora como medios auxiliares de agarre para tirar del borde sellado entre los dos elementos de material de envasado, por lo que puede accederse al producto de envasado.

Mediante la combinación de acuerdo con la invención de material de envasado y configuración del aseguramiento para niños es posible configurar el envase de manera que la abertura solamente es posible mediante una sucesión ordenada de al menos cuatro etapas:

- (i) Doblado o plegado del envase a lo largo de una línea, por lo que la estructura de debilitamiento se vuelve accesible para desgarrarse,
- (ii) Desgarre del envase en la estructura de debilitamiento ahora por los bordes y desgarre progresivo a lo largo de esta estructura,
- (iii) Agarre de las tiras liberadas de los elementos de material de envasado como medios auxiliares de agarre (tiras de desgarre) y
- (iv) Separar y despegar el borde de sellado entre los elementos de material de envasado.

Este manejo está unido a dificultades considerables para niños, especialmente niños pequeños pero sin embargo es posible para adultos sin problemas y sin la ayuda de herramientas. En una forma de realización especialmente preferida el envase para dosis individual es seguro para niños de acuerdo con la norma DIN EN 14375 y/o de acuerdo con la norma ASTM D3475-03a.

La única posibilidad de abrir sin herramientas el envase consiste en tirar del sellado de los dos elementos de material envasado. Para ello la existencia y el tamaño suficiente del medio auxiliar de agarre es condición necesaria.

Las tiras deberían ser al menos de 5 mm, preferiblemente al menos de 10 mm y especialmente preferible de al menos 15 mm de largo. Preferiblemente las tiras no son más largas de 30 mm y especialmente preferible no más largas de 25 mm.

El ancho de las tiras asciende fundamentalmente al múltiple de 0,5 del ancho total del envase, preferiblemente al menos a 5 mm. En formas de realización especialmente preferidas el ancho de la tira asciende a al menos 10 mm y especialmente preferible a al menos 15 mm. En formas de realización especialmente preferidas las tiras no son más anchas de 50 mm y en formas de realización especialmente preferidas no más anchas de 30 mm.

En una realización también posible empleando un material de envasado de alta barrera (por ejemplo que contenga aluminio) una peculiaridad de acuerdo con la invención consiste en que puede aplicarse una marcación del envase, por ejemplo mediante un número de lote, mediante marcación de láser o estampación en la zona de la tira de agarre. El beneficio técnico especial consiste en que mediante la marcación de láser o estampación no pelagra la estanqueidad del envase en la propia bolsa, incluso tampoco cuando al aplicar el láser mediante las tolerancias de producto se traspasa la capa de barrera o se destruye mediante el estampado la barrera de aluminio.

La disposición excéntrica de la tira fuerza el comienzo del proceso de tirar a través de una de las esquinas (figura 3C). Con ello durante todo el progreso (y) del proceso de tirar la fuerza de separación (X) necesaria para tirar de la bolsa de borde sellado es menor que en una disposición central de los medios auxiliares de agarre y por ello al tirar de manera condicionada del sellado por debajo de 90°, como en los envases convencionales de acuerdo con la figura 3 A.

Al tirar de un envase conocido, como está representado en la figura 3A, deber tirarse primero de la costura de sellado en el lado delantero por todo su ancho. Para ello es necesaria una fuerza de separación considerablemente mayor que para tirar de la costura de sellado en la zona de los lados (figura 3A).

A diferencia de esto la disposición de acuerdo con la invención de los medios auxiliares de agarre permite tirar de la bolsa de borde sellado al menos inicialmente de manera más sencilla y por tanto más uniforme.

Por el estado de la técnica se conoce reducir la fuerza de separación necesaria para tirar de las bolsas de borde sellado al facilitar una costura de sellado en forma de V (figura 3B). Con respecto a este estado de la técnica mediante la configuración de acuerdo con la invención (figura 3C) se consigue una reducción considerable del material de envasado necesario con la misma funcionalidad.

El medio auxiliar de agarre y el medio auxiliar de desgarre de la bolsa de borde sellado de acuerdo con la invención es una tira complementaria en superficie por emparejamiento. Esto significa que la tiras de dos bolsas de borde sellado con la misma cubierta pueden plegarse y unirse de manera complementaria en superficie para dar lugar a una zona de superficie rectangular (figuras 5A a 5D, figura 6). Esto puede alcanzarse porque la tira está dispuesta asimétricamente y excéntricamente en la bolsa de borde sellado.

Las figuras 5a a 5D muestran diferentes formas de realización de las tiras complementarias en superficie que por ejemplo pueden generarse mediante un corte en forma de S o sigmoideo (figura 5A y 5B), angular (figura 5C), oblicuo o diagonal (figura 5D) en la sección de superficie en la que no están selladas entre sí las bandas de material de envasado.

5 La presente invención se refiere también a un procedimiento para fabricar un envase de dosis individual para sistemas terapéuticos transdérmicos o formas de administración en forma de película. Este procedimiento se caracteriza porque en comparación con los procedimientos conocidos es bastante económico en cuanto al material. Mediante la configuración complementaria en superficie de las tiras los envases de dosis individuales pueden
10 elaborarse a partir de material de envasado en forma de bandas sin que el material de envasado resulte como recorte. La fabricación de los envases de dosis individuales de acuerdo con la invención puede realizarse por tanto sin pérdidas de material de envasado. La figura 4 ilustra una elaboración sin recortaduras de los envases de dosis individuales a partir de bandas de material de envasado en la que se sucede una pluralidad de parejas de envases (500) de dos envases de dosis individuales en cada caso que están unidas en la zona de sus tiras.

15 Los dos envases de dosis individuales de una pareja de envase están unidos en este caso con simetría puntual a sus tiras. La figura 6 ilustra esta disposición de simetría puntual de dos envases de dosis individuales mediante las líneas punteadas C-C' y D-D' cuyo punto de corte indica el centro de la simetría.

20 El procedimiento de acuerdo con la invención comprende las siguientes etapas:

- Facilitar una primera banda de material de envasado;
- Facilitar una segunda banda de material de envasado;
- Posicionar el producto de envasado en una de las dos bandas de material de envasado;
- 25 - Superponer y unir las dos bandas de material de envasado en la manera que para cada producto de envasado se forma un compartimento cerrado por todos los lados para alojar el producto de envasado en cuyo borde o bordes los dos elementos de material de envasado se unen entre sí de manera separable, estando dispuestos en cada caso dos envases de dosis individuales consecutivos en la dirección de la banda de tal manera a pares que sus bordes de sellado dirigidos unos a otros, colindan directamente, y permaneciendo entre los dos envases de dosis individuales consecutivos de una pareja una sección de
30 superficie en la que las dos bandas de material de envasado no están selladas entre sí;
- Aplicar dos estructuras para desgarrar el material de envasado en al menos una de las dos bandas de material de envasado, aplicándose estas estructuras en las aristas longitudinales enfrentadas dentro de la sección de superficie en la que las dos bandas de material de envasado no están selladas entre sí; e
- 35 - Individualizar las parejas de envase consecutivas mediante un corte a través de una línea que discurre en perpendicular a la dirección de banda de las bandas de material de envasado e individualizar los envases de dosis individuales de una pareja de envases al dividirse los dos envases de dosis individuales de una pareja de envases mediante un corte a lo largo de una línea que discurre en una de la mitades longitudinales de las bandas de material de envasado unidas entre sí en la zona del borde de sellado
40 delantero de un envase de dosis individual de una pareja de envases, y en la otra de las mitades longitudinales de las bandas de material de envasado unidas entre sí en la zona del borde de sellado delantero del otro envase de dosis individual de la pareja de envases, de manera que se originan tiras complementarias en superficie.

45 La sucesión indicada anteriormente de las etapas de procedimiento no es obligatoria, por ejemplo, las estructuras para desgarrar el material de envasado ya pueden aplicarse después de la primera o segunda etapa indicada anteriormente. El término "corte" comprende todos los procedimientos conocidos por el experto para cortar láminas de plástico, incluyendo el estampado.

50 Preferiblemente la unión de la que puede tirarse entre los dos elementos de material de envasado se genera mediante sellado en caliente a temperaturas en el intervalo de entre 50 °C y 200 °C, especialmente de 50 °C a 90 °C empleando adhesivos "hot melts". La unión de la que puede tirarse entre las dos bandas de material de envasado puede sin embargo generarse mediante otro sellado en caliente, o procedimiento de sellado en frío como sellado ultrasónico, sellado por láser o similar.

55 Los envases de acuerdo con la invención pueden fabricarse ahorrando material mediante geometría complementaria adecuada de dos envases de dosis individual adyacentes (en el sentido de figuras de Escher). En la configuración e acuerdo con la invención de las tiras que son fundamentalmente la mitad de anchas que el envase de dosis individual, las tiras de dos envases de dosis individual consecutivos pueden elaborarse a partir de la misma sección
60 de la banda de material de envasado, cuando uno de los envases está dispuesto girado en 180° alrededor de su eje vertical, es decir alrededor del eje que discurre perpendicular al plano de superficie del envase de dosis individual o bien de las bandas de material de envase. Los dos envases de dosis individual dispuestos de tal manera alrededor de un centro de simetría forman una pareja de envase desde la cual los envases de dosis individual colindantes con sus aristas delanteras pueden separarse mediante un único corte sin pérdida en dos envases individuales idénticos
65 que son idénticos en cuanto a la superficie y a la forma (figura 4). Por tanto se consigue un aprovechamiento efectivo del material de envasado dado que el medio auxiliar de agarre no tiene que llegar por todo el ancho del

5 envase sino que cada dos envases adyacentes en la dirección de máquina se dividen en una longitud predominante necesaria para el medio auxiliar de agarre. Por ello se divide por la mitad el uso de material para el medio auxiliar de agarre. Sin embargo, los envases de dosis individual son idénticos mediante la configuración complementaria. La longitud posible del medio auxiliar de agarre y con ello la posibilidad de ejercer la fuerza en el desgarre de la bolsa puede ser, con el mismo uso de material, el doble de grande que la longitud de un medio auxiliar de agarre en envases de dosis individual que se fabrican sin la disposición en parejas complementaria de acuerdo con la invención.

10 El envasado puede elaborarse a partir de cintas de manera eficiente mediante una elaboración en serie en máquinas de sellado rotativas. Un sellado que puede conseguirse elegantemente mediante un juego de herramientas sella una pareja de bolsas de borde sellado (500), uniéndose los dos envases individuales (100, 200) que forman la pareja en la zona del medio auxiliar de agarre y separándose uno de otro en el transcurso adicional del procedimiento de fabricación. El medio auxiliar de agarre de acuerdo con la invención puede generarse mediante un corte a lo largo de una línea que discurre en forma de S, sigmoidea, angular, oblicua o diagonal a través de la sección de superficie en la que las dos bandas de material de envasado no están selladas entre sí. Por tanto el corte se realiza en el espacio vacío entre los dos envases de dosis individual que forman la pareja de tal manera que, el sellado en el extremo distal del medio auxiliar de agarre de uno de los envases de dosis individual de la pareja, está alojado en el borde de sellado del otro envase de dosis individual de la pareja y a la inversa. Con ello la tolerancia de la posición de corte en intervalos relativamente extensos (en el ejemplo aquí presente de aproximadamente 1 a 2 mm de posición de tolerancia) no es crítica para el aseguramiento para niños.

25 En la elaboración en serie a partir de cintas se suceden varias de las parejas mencionadas de dos envases de dosis individual de tal manera que una pareja puede separarse con un corte que discurre perpendicular a la dirección de banda a lo largo de la línea (9) de la pareja siguiente.

REIVINDICACIONES

1. Envase de dosis individual para sistemas terapéuticos transdérmicos o formas de administración en forma de lámina en forma de una bolsa de borde sellado de la que puede tirarse, que comprende dos elementos de material de envasado que están dispuestos uno encima de otro de los cuales al menos un elemento de material de envasado se compone de un material de envasado resistente al desgarre que presenta una baja resistencia al desgarre progresivo, en el que los dos elementos de material de envasado (11, 12) que están unidos entre sí a través de una costura de sellado (3) continua que rodea el producto de envasado (5) para dar lugar a una bolsa de borde sellado (1) presentan una tira (2) en un extremo de la bolsa de borde sellado (1) que sobresale por el borde sellado (3), presentando al menos uno de los elementos de material de envasado (11, 12) una estructura (7) para desgarrar el material de envasado en la zona de las tiras (2) en la que las tiras (2) no están selladas entre sí, y estando la estructura (7) para desgarrar el material de envasado sin contacto con la arista del envase, caracterizado por que las tiras (2) son fundamentalmente la mitad de anchas que la bolsa de borde sellado (1) y en su extremo que está opuesto al borde sellado (3) presentan una zona sellada (6) en la que están unidas entre sí.
2. Envase de dosis individual de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que las tiras (2) de dos bolsas de borde sellado (1) con la misma cubierta pueden plegarse y unirse de manera complementaria en superficie para dar lugar a una zona de superficie cuadrangular.
3. Envase de dosis individual de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizado por que la tira (2) está dispuesta asimétrica y excéntrica en la bolsa de borde sellado (1).
4. Envase de dosis individual de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que la resistencia al desgarre del material de envasado se sitúa entre 20 N y 2000 N, preferiblemente entre 50 N y 150 N y especialmente preferible entre 70 N y 100 N, medido en los dos elementos de material de envasado (11, 12) unidos entre sí que forman el envase de dosis individual.
5. Envase de dosis individual de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que la resistencia al desgarre progresivo asciende a menos de 10 N, preferiblemente menos de 2 N y especialmente preferible a menos de 1,5 N, medido en los dos elementos de material de envasado (11, 12) unidos entre sí que forman el envase de dosis individual.
6. Envase de dosis individual de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que la proporción de resistencia al desgarre con respecto a la resistencia al desgarre progresivo se sitúa en el intervalo de 2 : 1 a 200 : 1, especialmente preferido en el intervalo de 50 : 1 hasta 150 : 1, con respecto a la resistencia al desgarre y a la resistencia al desgarre progresivo de los dos elementos de material de envasado (11, 12) unidos entre sí que forman el envase de dosis individual.
7. Envase de dosis individual de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que la fuerza de desgarre para tirar de los dos elementos de material de envasado (11, 12) unidos entre sí se sitúa en el intervalo de 1-50 N/15 mm de ancho de costura de sellado, preferiblemente en el intervalo de 3-20 N/15 mm de ancho de costura de sellado.
8. Envase de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que la estructura (7) para desgarrar el material de envasado está seleccionado del grupo de estructuras que se compone de cortes rectos, cortes dentados, cortes ondulados, perforaciones, especialmente de orificios o cortes dispuestos unos tras otros, rebajes de material, estampados, especialmente estampados en forma de flecha, triangulares y en forma de rombo y puntos de rotura programada.
9. Envase de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que al menos uno de los elementos de material de envasado (11, 12), preferiblemente los dos elementos de material de envasado (11, 12) está/n formado/s por una lámina de una capa o de varias capas.
10. Envase de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que producto de envasado (5) envasado en él no es accesible para niños sin herramienta y especialmente es seguro para niños de acuerdo con la norma DIN EN 14375 y/o de acuerdo con la norma ASTM D3475-03a.
11. Procedimiento para fabricar un envase de dosis individual de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores que comprende las etapas:
- Facilitar una primera banda de material de envasado;
 - Facilitar una segunda banda de material de envasado;
 - Posicionar el producto de envasado (5) en una de las dos bandas de material de envasado;
 - Superponer y unir las dos bandas de material de envasado en la manera que para cada producto de envasado (5) se forma un compartimento (4) cerrado por todos los lados para alojar el producto de envasado (5) en cuyo borde o bordes los dos elementos de material de envasado (11, 12) se unen entre sí

- de manera separable, estando dispuestos en cada caso a pares dos envases de dosis individuales consecutivos en la dirección de la banda de tal manera que sus bordes de sellado dirigidos unos a otros, colindan directamente y permaneciendo entre los dos envases de dosis individuales consecutivos de una pareja una sección de superficie en la que las dos bandas de material de envasado no están selladas entre sí;
- 5
- Aplicar dos estructuras (7) para desgarrar el material de envasado en al menos una de las dos bandas de material de envasado, aplicándose estas estructuras (7) en las aristas longitudinales enfrentadas dentro de la sección de superficie en la que las dos bandas de material de envasado no están selladas entre sí; e
 - Individualizar las parejas de envase consecutivas mediante un corte a través de una línea que discurre en perpendicular a la dirección de banda de las bandas de material de envasado e individualizar los envases de dosis individuales de una pareja de envases al dividirse los dos envases de dosis individuales de una pareja de envases mediante un corte a lo largo de una línea, que discurre en una de las mitades longitudinalmente de las bandas de material de envasado unidas entre sí en la zona del borde de sellado delantero de un envase de dosis individual de una pareja de envases, y en la otra de las mitades longitudinalmente de las bandas de material de envase unidas entre sí en la zona del borde de sellado delantero del otro envase de dosis individual de la pareja de envases, de manera que se originan tiras (2) complementarias a la superficie.
- 10
- 15
- 20 12. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizado por que el corte para individualizar los dos envases de dosis individual que forman parejas de envase discurre en forma de S, sigmoidea, angular, oblicua o diagonal a través de la sección de superficie en la que no están selladas entre sí las dos bandas de material de envasado.
- 25 13. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11 o 12, caracterizado por que las bandas de material de envasado están unidas entre sí mediante costuras de sellado o superficies de sellado, especialmente empleando una laca de sellado.
- 30 14. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 11 a 13, caracterizado por que las dos bandas de material de envasado en la sección en la que las tiras de material de envasado no están selladas entre sí están dotadas de al menos una estructura (7) para desgarrar el material de sellado, estando configuradas estas estructuras (7) preferiblemente iguales y dispuestas una respecto a otra con la misma cubierta.
- 35 15. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 11 a 14, caracterizado por que las estructura(s) (7) para desgarrar el material de envasado está(n) seleccionada(s) del grupo de estructuras (7) que se compone de cortes rectos, cortes dentados, cortes ondulados, perforaciones, especialmente de orificios o cortes dispuestos unos tras otros, rebajes de material, estampados, especialmente estampados en forma de flecha, triangulares y en forma de rombo y de puntos de rotura programada.

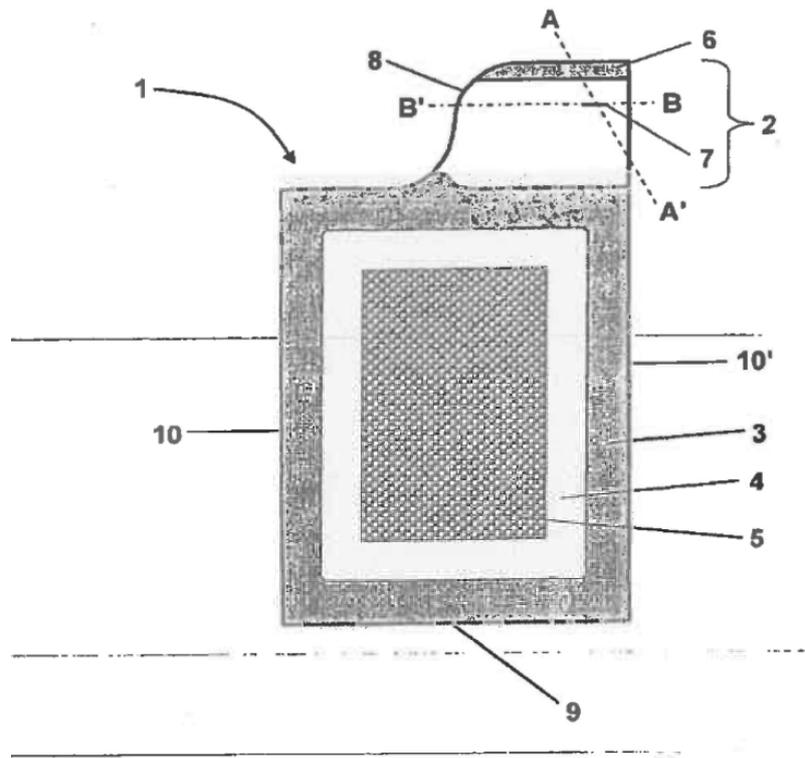


FIG. 1

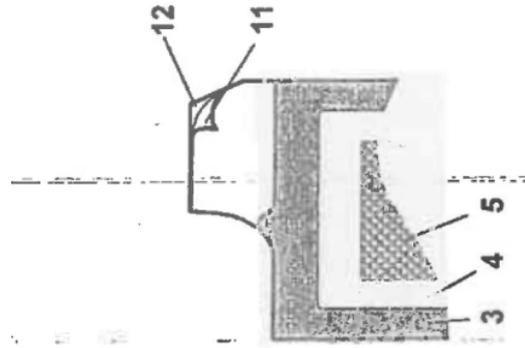


FIG. 2D

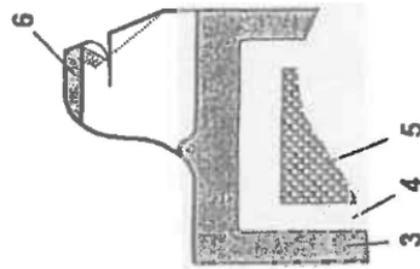


FIG. 2C

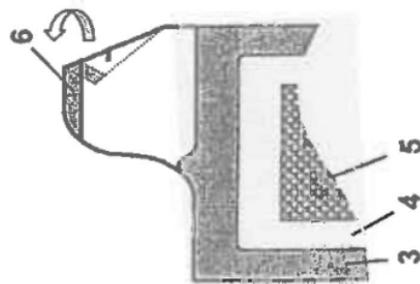


FIG. 2B

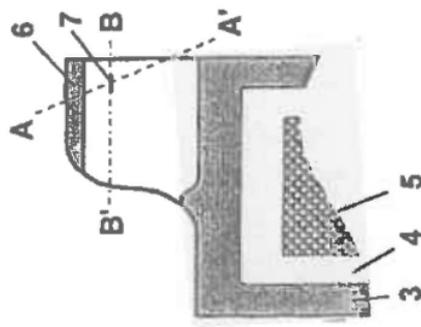
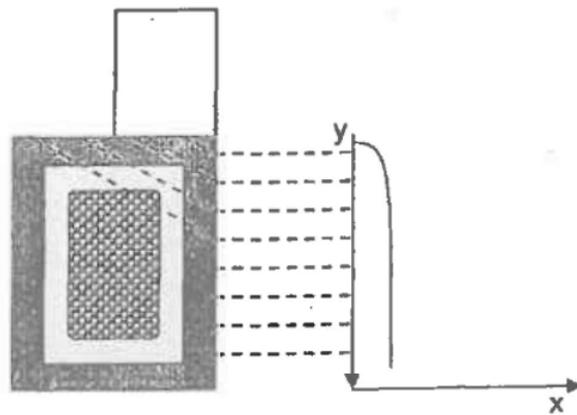
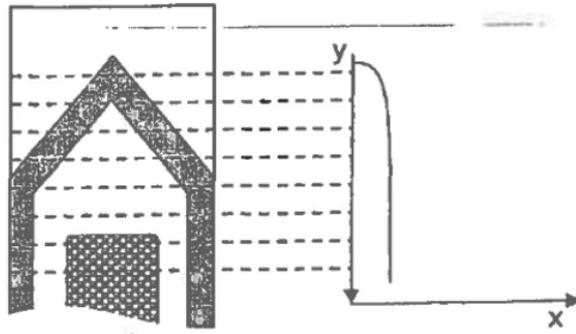
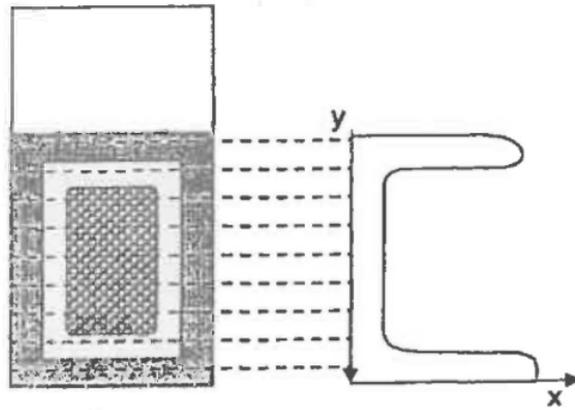


FIG. 2A



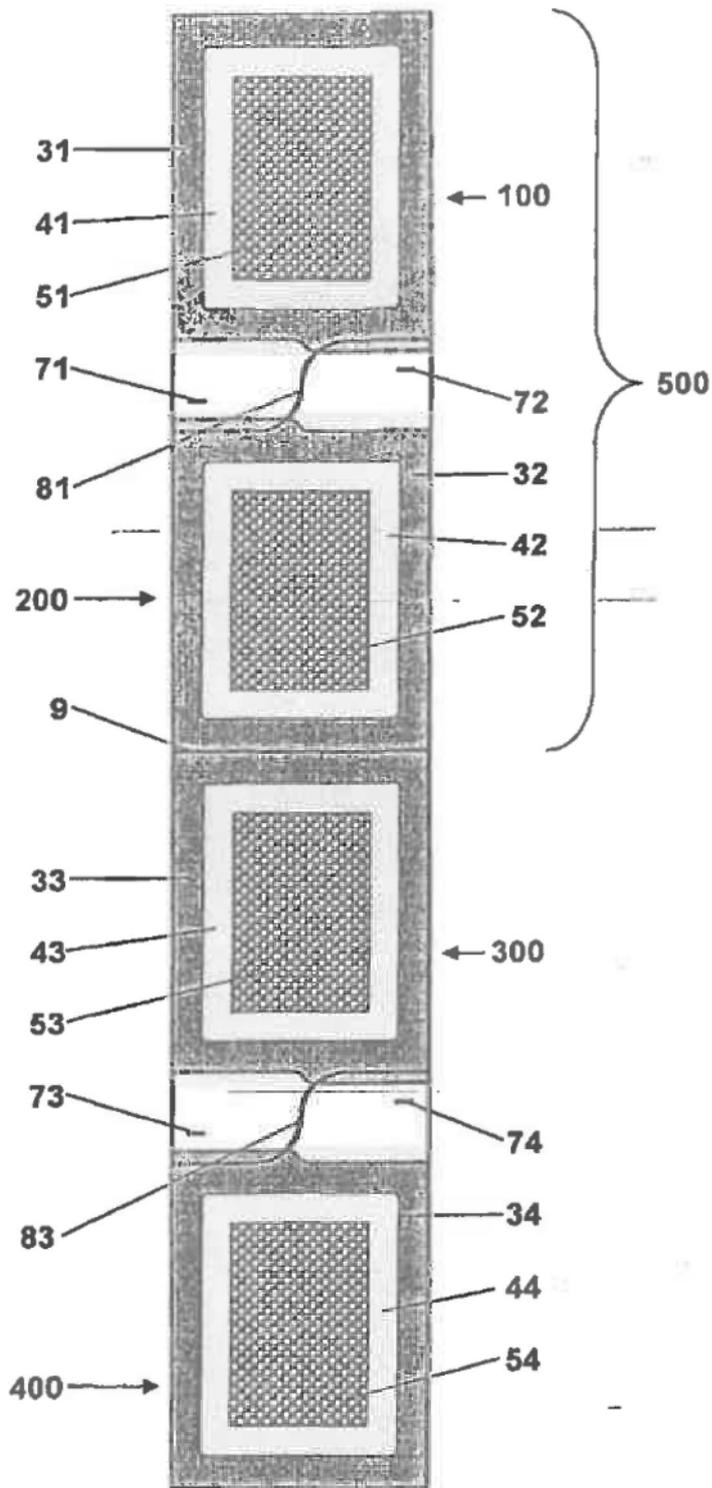


FIG. 4

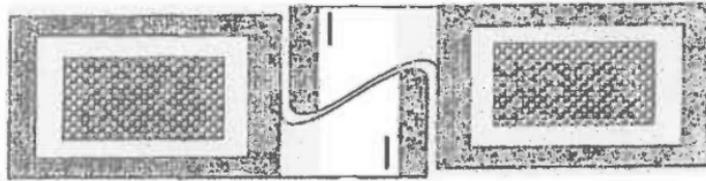


FIG. 5A

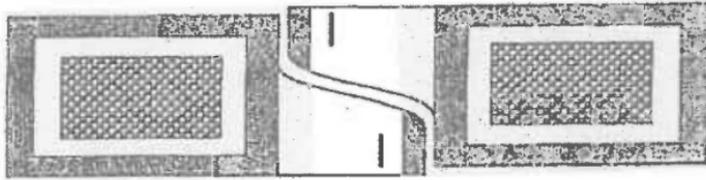


FIG. 5B

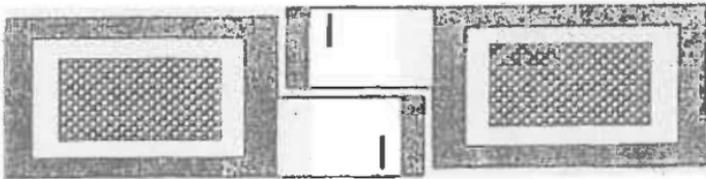


FIG. 5C

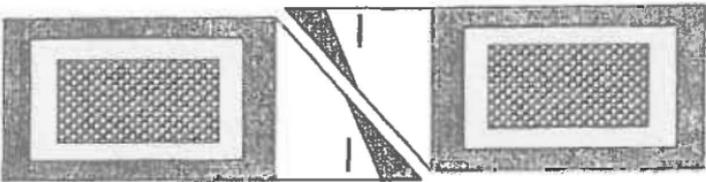


FIG. 5D

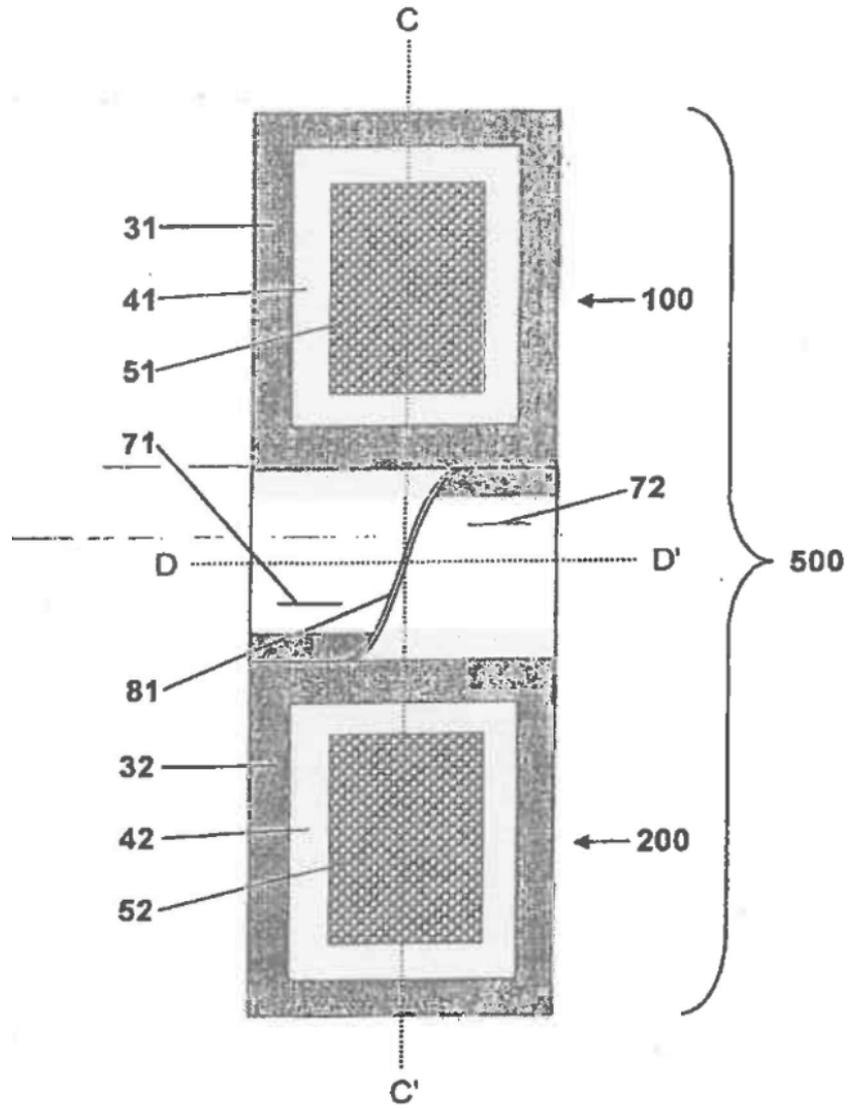


FIG. 6