

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 616 503**

51 Int. Cl.:

A61J 1/20 (2006.01)

A61M 5/20 (2006.01)

A61M 5/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.06.2009 PCT/GB2009/001446**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.12.2009 WO2009153541**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.06.2009 E 09766102 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.12.2016 EP 2306960**

54 Título: **Conjunto de transferencia de fluidos**

30 Prioridad:

19.06.2008 GB 0811343

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

13.06.2017

73 Titular/es:

**CILAG GMBH INTERNATIONAL (100.0%)
Gubelstrasse 34
6300 Zug, CH**

72 Inventor/es:

BURNELL, ROSEMARY, LOUISE

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 616 503 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).

Conjunto de transferencia de fluidos

Descripción

5

Campo de la invención

10 La presente invención se refiere a un conjunto de transferencia de fluidos, un sistema de transferencia de fluidos, un kit de inyección que comprende el sistema de transferencia de fluidos y un método de montaje de un dispositivo de inyección.

Antecedentes de la invención

15 Los fármacos subcutáneos pueden suministrarse a los pacientes en un vial para inyección en el domicilio. Método actual es para que el paciente extraiga el fármaco del vial a una jeringa y realice una inyección manual. El mercado se está moviendo hacia los autoinyectores para llevar a cabo la inyección en casa. Los autoinyectores que se fabrican y ensamblan que incluyen una jeringa precargada de medicamento se conocen, por ejemplo, a partir de la publicación de solicitud de patente internacional n.º 2006/106295.

20 Un conjunto de transferencia de fluidos de la técnica anterior adicional se da en el documento US2006/079834. Actualmente no existe una manera fácil para que un paciente transfiera un fármaco subcutáneo desde un vial a un autoinyector.

Sumario de la invención

25

La presente invención tiene como objetivo resolver los problemas mencionados anteriormente.

30 En un primer aspecto de la invención, se proporciona un conjunto de transferencia de fluido que tiene un medio para la conexión a una jeringa, medios para recibir un vial que tiene un elemento de cierre en el que el medio está adaptado para acoplarse y abrir el elemento de cierre y permitir la transferencia del fluido desde el vial a la jeringa.

35 Este sistema de transferencia de fluidos se puede utilizar con un dispositivo de liberación que tiene un subconjunto de liberación y un subconjunto de accionamiento reutilizable que están tanto adaptados para su fijación a la jeringa como para funcionar juntos para liberar el fluido de la jeringa. Por tanto, el conjunto de transferencia de fluidos permite el uso de una jeringa convencional para su uso junto con un vial y un dispositivo de inyección.

40 Preferentemente, el medio de recepción comprende una aguja para perforar el elemento de cierre y extenderse al vial. La aguja también puede formar parte de una vía de fluido que se extiende en uso entre el vial y la jeringa. Por lo tanto, una vía de fluido entre la jeringa y el vial se puede conseguir fácilmente sin la intervención sustancial del usuario.

45 En una realización de la invención, el medio de recepción es un cilindro abierto en un primer extremo que está dimensionado para recibir el vial. Preferentemente, el medio de conexión y el medio de recepción están formados integralmente entre sí.

De forma ventajosa, el medio de de conexión puede comprender un segundo extremo que está abierto y dimensionado para encajar sobre o en un extremo abierto de la jeringa que está enfrente del extremo de la aguja de la jeringa. Esto proporciona una conexión estable, segura y estanca entre el interior del vial y el interior de la jeringa.

50 Preferentemente, el fluido se transfiere en uso desde el vial a la jeringa bajo la fuerza de gravedad que actúa sobre el fluido, cuando el medio de conexión se encuentra por encima del medio de recepción. Esto significa que se requiere la entrada limitada de un usuario del dispositivo de inyección para llenar la jeringa y para la transferencia.

55 En un segundo aspecto de la invención, se proporciona un sistema de transferencia de fluidos, que comprende: el conjunto de transferencia de fluidos de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes; y una jeringa.

En un tercer aspecto de la invención, se proporciona un kit de inyección, que comprende:

60 el sistema de transferencia de fluidos descrito anteriormente; y
un dispositivo de liberación que incluye un subconjunto de liberación y un subconjunto de accionamiento que están tanto adaptados para su fijación a la jeringa como para funcionar juntos para liberar el fluido de la jeringa.

65 Preferentemente, el subconjunto de liberación está adaptado para soportar la jeringa; y el subconjunto de accionamiento comprende una unidad adaptada con la activación para actuar sobre la jeringa para hacerla avanzar desde una posición retraída en la que una boquilla de descarga de la jeringa está contenida dentro del subconjunto de liberación a una posición extendida en la que la boquilla de descarga se extiende desde el subconjunto de

liberación.

En una realización de la invención, el subconjunto de liberación comprende: Un soporte de la jeringa adaptado para soportar la jeringa entre sus posiciones retraída y extendida; y un elemento de retracción adaptado para mover la jeringa después de la liberación del fluido desde la posición extendida a la posición retraída.

Preferentemente, el subconjunto de accionamiento comprende un mecanismo de liberación para liberar la unidad para actuar en la jeringa para hacer que se mueva desde la posición retraída a la posición extendida, en la que la unidad está en una primera posición cuando la jeringa está en su posición retraída y la unidad está en una segunda posición cuando la jeringa está en su posición extendida.

En una realización de la presente invención, se proporciona una estación base que está adaptada para recibir el subconjunto de accionamiento y restablecer la unidad moviéndola desde su segunda posición a su primera posición y restablecer el mecanismo de liberación de tal manera que cuando es accionado de nuevo libera la unidad. Preferentemente, la estación base comprende un accesorio para sujetar el subconjunto de liberación mientras se está restableciendo. El accesorio puede ser simplemente un puerto, por ejemplo un soporte cilíndrico que está dimensionado para rodear La estación base puede comprender un saliente en el puerto que actúa sobre la unidad para forzar su entrada en el alojamiento, en su posición retraída, cuando se inserta el dispositivo de inyección en el puerto.

Ventajosamente, la jeringa puede ser desechable.

En un cuarto aspecto de la presente invención, se proporciona un método de montaje de un dispositivo de inyección, que comprende:

- Insertar el fluido dentro de una jeringa a través de un vial mediante el conjunto de transferencia de fluidos descrito anteriormente;
- Insertar una jeringa que tiene un pistón en un subconjunto de liberación;
- Fijar un subconjunto de accionamiento comprende una unidad al subconjunto de accionamiento; y
- Montar el subconjunto de accionamiento y el subconjunto de liberación.

El método puede comprender además la etapa de restablecer el conjunto de accionamiento después de la activación de la unidad. Ventajosamente, la transferencia del contenido del vial al conjunto de jeringa puede producirse mientras el conjunto de liberación está en una estación base.

Breve descripción de los dibujos

Una o más realizaciones de la presente invención se describen a continuación con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

La Figura 1 muestra una vista en perspectiva de subconjuntos del dispositivo de inyección de acuerdo con la presente invención.

La Figura 2 muestra una vista en despiece ordenado del dispositivo de inyección de acuerdo con la presente invención.

Las Figuras 3a a 3c muestran vistas en perspectiva de un conjunto de transferencia de fluidos según la presente invención; y

La Figura 4 muestra una vista en perspectiva de un sistema de transferencia de fluidos según la presente invención.

Descripción detallada de los dibujos

Las Figuras 1 y 2 muestran un dispositivo de liberación 110 de acuerdo con la presente invención, que tiene un alojamiento del dispositivo de liberación 112 con un extremo proximal 110a y un extremo 110b distal. Un extremo proximal 110a del alojamiento 112 tiene una abertura de salida 128, a través del cual puede salir el extremo de un manguito 119.

El dispositivo de suministro 110 se monta a partir de dos subconjuntos, como se muestra en la Figura 1. Un subconjunto de liberación 210 comprende un soporte de jeringa 150, un elemento de liberación intercambiable 155, manguito 119 y muelle 126, así como una tapa en el extremo 101.

Un subconjunto de accionamiento 220 comprende los elementos del alojamiento 112 y de accionamiento y accionadores del dispositivo de inyección 110 como se verá más adelante. Tras el montaje de los dos subconjuntos 220, 210 para formar el dispositivo de inyección 110, el conjunto de accionamiento 220 puede accionar la jeringa

114 sujeta por el subconjunto de liberación 210. Después del accionamiento, los dos subconjuntos pueden separarse y los elementos de accionamiento y los accionadores del conjunto de accionamiento 220 para restablecer para su uso posterior.

5 El alojamiento 112 está adaptado para recibir una jeringa hipodérmica 114 de tipo convencional, incluyendo un cuerpo de la jeringa 116 que define un depósito y que termina en un extremo en una aguja hipodérmica 118 y en el otro en una pestaña 120. El cuerpo de la jeringa 116 tiene un diámetro sustancialmente constante a lo largo de la longitud del depósito, y tiene un diámetro significativamente menor cerca del extremo de la jeringa 114 que termina en la aguja hipodérmica. Un acoplamiento de la unidad 134 actúa a través del tapón de la jeringa 114 para
10 descargar el contenido de la jeringa 114 a través de la aguja 118. Este acoplamiento de la unidad 134 restringe un fármaco para administrar dentro del depósito definido por el cuerpo de la jeringa 116. Aunque la jeringa 114 ilustrada es de tipo hipodérmico, no necesariamente tiene que ser así. Con el dispositivo de inyección de la presente invención también se pueden usar jeringas subcutáneas, transcutáneas y dérmicas balísticas.

15 Como se ilustra, la jeringa 114 está alojada en el soporte de la jeringa 150 dentro del subconjunto de liberación 210. El soporte de la jeringa 150 tiene un extremo proximal 151 a través del cual la aguja 118 de de la jeringa sobresale. El muelle de retorno 126, a través del soporte del muelle de retorno 160 y el soporte de la jeringa 150 desvía la jeringa 114 desde una posición extendida en la que la aguja 118 se extiende desde la abertura 128 en el alojamiento 112 a una posición retraída en la que la aguja 118 está contenida dentro del alojamiento 112.

20 El soporte de la jeringa 150 comprende una funda (no mostrada) en la que la jeringa 114 se puede insertar desde un extremo distal 170. Jeringa 114 está provisto de una bota (no se muestra). Si la jeringa fallara o se rompiera, la funda, que rodea la jeringa 114 a lo largo de su longitud, contendría las piezas rotas de la jeringa y reduciría la probabilidad de que se escapen del dispositivo de inyección 110.

25 El alojamiento del conjunto de accionamiento incluye también un accionador y una unidad que, en el presente documento, adopta la forma de un muelle de accionamiento de compresión 130. La unidad del muelle de accionamiento 130 se transmite a través de una unidad multicomponente al pistón de la jeringa 114 para hacer avanzar la jeringa 114 desde su posición retraída a su posición extendida y descargar su contenido a través de la aguja 118. La unidad lleva a cabo esta tarea actuando directamente sobre el fármaco y la jeringa 114. La fricción estática entre el acoplamiento de accionamiento 134 y el cuerpo de la jeringa 116 asegura inicialmente que avanzan
30 juntos, hasta que el muelle de retorno 126 toca fondo o el cuerpo de la jeringa 116 cumple alguna otra obstrucción (no mostrada) que retarda su movimiento.

35 La unidad de múltiples componentes entre el muelle de accionamiento 130 y la jeringa 114 consiste en tres componentes principales. Un manguito de accionamiento 131 toma la unidad desde el muelle de accionamiento 130 y lo transmite a un elemento de accionamiento 132. Esto, a su vez, transmite la unidad al acoplamiento de la unidad 134 ya mencionado.

40 Se proporciona un disparador 214 sobre el alojamiento 112 alejado de la abertura de la salida 128. El disparador, cuando se opera, sirve para desacoplar el manguito de accionamiento 131 del alojamiento 112, permitiendo que se mueva con relación al alojamiento 112 bajo la influencia del muelle de accionamiento 130. El funcionamiento del dispositivo es el siguiente.

45 A continuación, el accionador se deprime y el muelle de accionamiento 130 se libera. El muelle de accionamiento 130 mueve el manguito de accionamiento 131, el manguito de accionamiento 131 mueve el elemento de accionamiento 132 y el elemento de accionamiento 132 mueve el acoplamiento de accionamiento 134. El acoplamiento de accionamiento 134 mueve y, en virtud de la fricción estática y las fuerzas hidrostáticas que actúan a través del fármaco que se va a administrar, mueve el cuerpo de la jeringa 114 contra la acción del muelle de retorno 126. El cuerpo de la jeringa 114 mueve el soporte de la jeringa 150, que a su vez mueve el soporte de muelle de
50 retorno 160 y comprime el muelle de retorno 126. La aguja hipodérmica 118 sale de la abertura de salida 128 del alojamiento 112. Esto continúa hasta que el muelle de retorno 126 toca fondo o el cuerpo de la jeringa 116 se encuentra alguna otra obstrucción (no mostrada) que retarda su movimiento. Debido a que la fricción estática entre la unidad de acoplamiento 134 y el cuerpo de la jeringa 116 y las fuerzas hidrostáticas que actúan a través del fármaco que se va a administrar no son suficientes para resistir la fuerza de accionamiento completa desarrollada por el muelle de accionamiento 130, en este punto, el acoplamiento de accionamiento 134 empieza a moverse dentro del cuerpo de la jeringa 116 y el fármaco comienza a descargarse. La fricción dinámica entre el acoplamiento de accionamiento 134 y el cuerpo de la jeringa 116 y las fuerzas hidrostáticas e hidrodinámicas que ahora actúan a través del fármaco que se va a administrar son, sin embargo, suficientes para retener el muelle de retorno 126 en su
55 estado comprimido, por lo que la aguja hipodérmica 118 permanece extendida.

60 Antes de que el acoplamiento de accionamiento 134 llegue al final de su recorrido dentro del cuerpo de la jeringa 116, es decir, antes de que los contenidos de la jeringa tienen brazos de enganche flexibles completamente descargados que unen el primer acoplamiento y el acoplamiento de accionamiento 132, 134 llegan a un elemento de liberación intercambiable 155 conectado a l extremo distal del soporte de la jeringa 150.

5 El elemento de liberación intercambiable 155 es esencialmente una constricción que mueve los brazos de retención flexibles a una posición de manera que ya no acoplan el elemento de accionamiento 132 al acoplamiento de accionamiento 134. Una vez que esto sucede, el elemento de accionamiento 132 ya no actúa sobre el acoplamiento de accionamiento 134, permitiendo que el elemento de accionamiento 132 se mueva con respecto al acoplamiento de accionamiento 134. En consecuencia, el acoplamiento de accionamiento 134 continúa moviéndose dentro del cuerpo de la jeringa 116 y el fármaco continúa su descarga. Por lo tanto, el muelle de retorno 126 permanece comprimido y la aguja hipodérmica permanece extendida.

10 Después de un tiempo, el acoplamiento de accionamiento 134 complete su recorrido dentro del cuerpo de la jeringa 116 y no puede ir más allá. En este punto, el contenido de la jeringa 114 se ha descargado completamente y la fuerza ejercida por el muelle de accionamiento 130 actúa para retener el acoplamiento de accionamiento 134 en su posición terminal, permitiendo que el elemento de accionamiento 132 continúe su movimiento.

15 Los brazos de sujeción flexibles que unen el manguito de accionamiento 131 con el elemento de accionamiento 132 alcanzan otra constricción dentro del alojamiento 112. La constricción mueve los brazos de sujeción flexibles para que ya no acoplen el manguito de accionamiento 131 al elemento 132 de accionamiento. Una vez que esto sucede, el manguito de accionamiento 131 ya no actúa sobre el elemento de accionamiento 132, permitiendo que se muevan uno respecto del otro. En este punto, las fuerzas desarrolladas por el muelle de accionamiento 130 ya no están siendo transmitidas a la jeringa 114. La única fuerza que actúa sobre la jeringa será la fuerza de retorno del muelle de retorno 126 que actúa sobre el extremo de la jeringa 114 más cercano a la aguja 118 a través del soporte del muelle de retorno 160 y el soporte de la jeringa 150. En consecuencia, la jeringa se devuelve a su posición retraída y el ciclo de inyección se ha completado.

25 El elemento de liberación intercambiable 155 está provisto de brazos flexibles 271 para conectar el elemento de liberación intercambiable 155 al soporte de la jeringa 150 en escotaduras 281 sobre el soporte de la jeringa 150-

30 Las figuras 3a a 3c muestran un conjunto de transferencia de fluidos 10 que tiene un primer extremo abierto 11, que está adaptado para recibir un vial 14 que contiene fluido. El conjunto de transferencia de fluidos 10 también tiene un segundo extremo abierto 12 que está adaptado para fijarse al conjunto de liberación 210 sin elemento de liberación intercambiable 155 conectado al soporte de la jeringa 150. El segundo extremo abierto 12 tiene un diámetro menor que el primer extremo abierto 11. El conjunto de transferencia de fluidos puede tener una forma cilíndrica y está formado por un material de tipo plástico.

35 El primer extremo abierto 11 también comprende una aguja hueca 13, que, cuando un vial está unido al primer extremo abierto 11, actúa para perforar un sello 14a en el vial. La aguja 13 forma la vía de fluido entre los dos extremos 11, 12. El sello, como en la mayoría de tipos de vial, está formado de material degradable, un tipo de material que se podría utilizar es papel de aluminio metálico.

40 El vial puede estar unido al primer extremo abierto 11 y estar sujeto por las paredes cilíndricas del sistema de transferencia de fluidos. El segundo extremo abierto 12 puede estar unido al conjunto de liberación 210, como se muestra en la Figura 3c, con el primer extremo abierto 11 por encima del segundo extremo abierto 12 con respecto a la tierra, el fluido puede entonces fluir desde el vial bajo la fuerza de gravedad al interior del cuerpo de la jeringa 116 a través de la vía de fluido formada por la aguja 13 y el segunda extremo abierto 12.

45 La figura 4 muestra una estación base 20 para su uso junto con el dispositivo de inyección 110 y el conjunto de transferencia 10 y el vial 14 de la presente invención. La estación base 20 comprende dos secciones 20a y 20b. La sección 20a de la estación base 20 es de tamaño y dimensiones para soportar el subconjunto de liberación 210 y la sección 20b está adaptada para restablecer el subconjunto de accionamiento 220. La sección 20b comprende un saliente (no mostrado) que actúa sobre la unidad extendida del dispositivo de inyección (después de su uso) para forzar que se retraiga y se restablezca. El conjunto de transferencia 10 descrito anteriormente se coloca en el extremo abierto del subconjunto de liberación 210 mientras que se mantiene en su lugar en la estación base 20. Una vez que el fluido desde el vial 14 se ha transferido a la jeringa, el conjunto de transferencia de fluidos es retirado del conjunto de liberación 210, el elemento de liberación intercambiable 155 está unido a la parte superior del soporte de la jeringa 150 en el conjunto de liberación 210 y el conjunto de accionamiento reutilizable 220 se inserta sobre el conjunto de liberación 210 para formar un dispositivo de liberación 110 que, a continuación, puede retirarse de la estación base 20.

60 Por supuesto, debe entenderse que la presente invención se ha descrito únicamente a modo de ejemplo y que se pueden realizar modificaciones de detalles permaneciendo dentro del alcance de la invención.

Reivindicaciones

1. Un conjunto de transferencia de fluidos (10), que comprende:
 - 5 medio para la conexión a una jeringa (114);
medio (11) para recibir un vial (14) que tiene un elemento de cierre,
en el que el medio de recepción (11) está adaptado para acoplar y abrir el elemento de cierre (14a) y permitir que
el fluido en el vial (14) se transfiera a la jeringa del vial,
caracterizado por que el medio de conexión comprende un segundo extremo (12) que está abierto y
10 dimensionado para encajar sobre o en un extremo abierto de la jeringa (114) que está enfrente del extremo de la
aguja de la jeringa.
y en el que las transferencias de fluidos en el uso desde el vial (14) a la jeringa (114) bajo la fuerza de la
gravedad, cuando el medio recepción (11) está situado por encima del medio de conexión.
 - 15 2. El conjunto de transferencia de fluidos de la reivindicación 1, en el que el medio de recepción comprende una
aguja para perforar el elemento de cierre y extender en el vial.
 3. El conjunto de transferencia de fluidos de la reivindicación 2, en el que la aguja forma parte de una vía de fluido
que se extiende en uso entre el vial y la jeringa
20
 4. El conjunto de transferencia de fluidos de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el medio
de recepción es un cilindro abierto en un primer extremo que está dimensionado para recibir el vial.
 5. El conjunto de transferencia de fluidos de la reivindicación 4, en el que el medio de conexión y el medio de
25 recepción están formados integralmente entre sí.
 6. Un sistema de transferencia de fluidos que comprende;

el conjunto de transferencia de fluidos de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes; y.
30 una jeringa.
 7. Un kit de inyección que comprende:

El sistema de transferencia de fluidos de la reivindicación 6; y
35 un dispositivo de liberación que incluye un subconjunto de liberación y un subconjunto de accionamiento que
están tanto adaptados para su fijación a la jeringa como para funcionar juntos para liberar el fluido de la jeringa.
 8. El kit de la reivindicación 7, en el que la subconjunto de liberación está adaptado para soportar la jeringa; y
el subconjunto de accionamiento comprende una unidad adaptada sobre la activación para actuar sobre la jeringa
40 para hacerla avanzar desde una posición retraída en la que una boquilla de descarga de la jeringa está contenida
dentro del subconjunto de liberación a una posición extendida en la que la boquilla de descarga se extiende desde el
subconjunto de liberación.
 9. El kit de la reivindicación 8, en el que la subconjunto de liberación comprende:
45 un soporte de la jeringa adaptado para soportar la jeringa entre sus posiciones retraída y extendida; y
un elemento de retracción adaptado para mover la jeringa después de la liberación de fluidos desde la posición
extendida a la posición retraída.
 10. El kit de la reivindicación 9 en el que el subconjunto de accionamiento comprende un mecanismo de liberación
50 para liberar la unidad para actuar sobre la jeringa para hacer que se mueva desde la posición retraída a la posición
extendida,
en el que la unidad está en una primera posición cuando la jeringa está en su posición retraída y la unidad está en
una segunda posición cuando la jeringa está en su posición extendida.
 - 55 11. El kit de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que además comprende una estación base que está
adaptada para recibir el subconjunto de accionamiento y restablecer la unidad moviéndola desde su segunda
posición a su primera posición y restablecer el mecanismo de liberación de tal manera que cuando es accionado de
nuevo libera la unidad.
 - 60 12. El kit de la reivindicación 11, en el que la estación base comprende un accesorio para mantener el subconjunto
de liberación.
 13. El kit de una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 12, en el que la jeringa es desechable.
 - 65 14. Un método para montar un dispositivo de inyección, que comprende:

ES 2 616 503 T3

insertar un fluido dentro de una jeringa a través de un vial mediante el conjunto de transferencia de fluidos de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5;

insertar una jeringa que tiene un pistón en un subconjunto de liberación;

fijar un subconjunto que comprende una unidad al subconjunto de liberación; y

5 montar el subconjunto de accionamiento y el subconjunto de liberación.

15. El método de la reivindicación 14, que además comprende la etapa de restablecer el conjunto de accionamiento después de la activación de la unidad.

10 16. El método de la reivindicación 14, en el que la transferencia del contenido del vial al conjunto de la jeringa se produce mientras el conjunto de liberación está en una estación base.

15

20

25

30

35

40

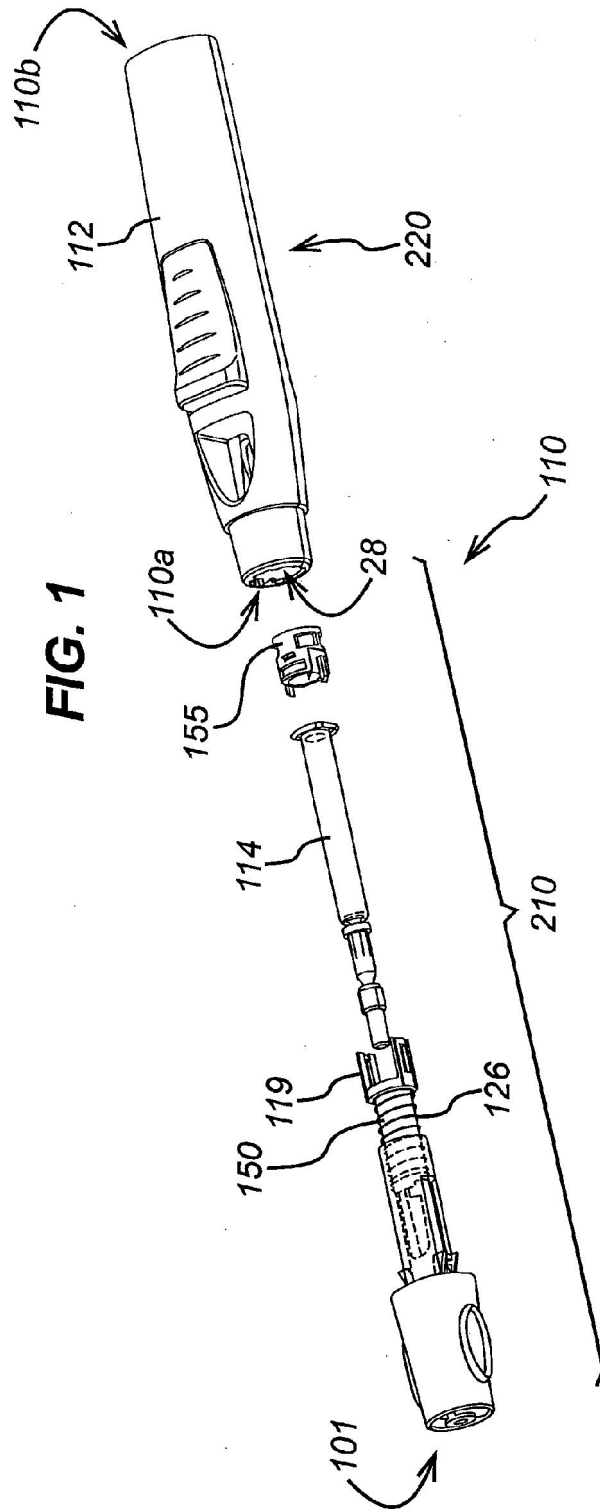
45

50

55

60

65



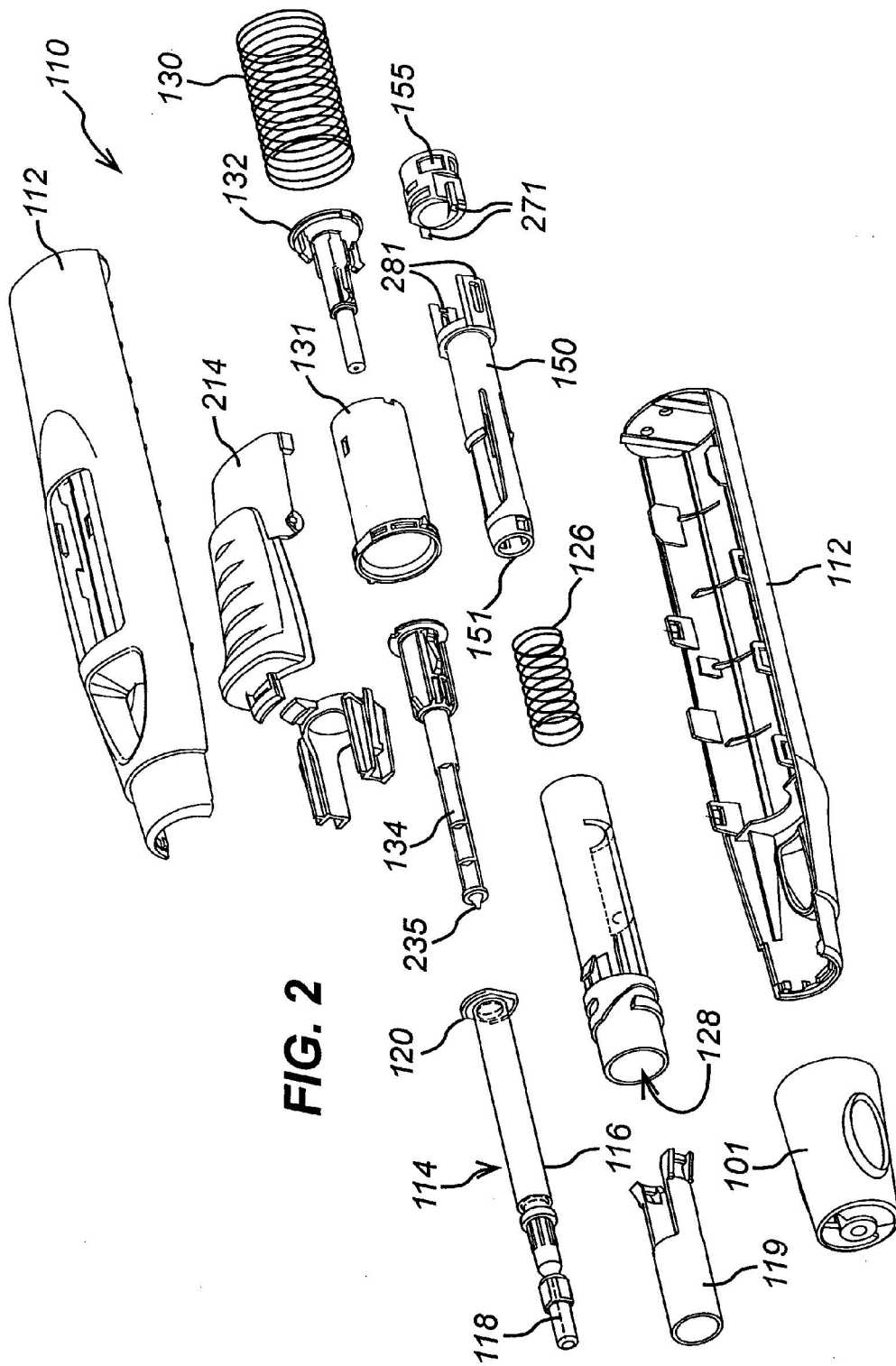


FIG. 2

FIG. 3a

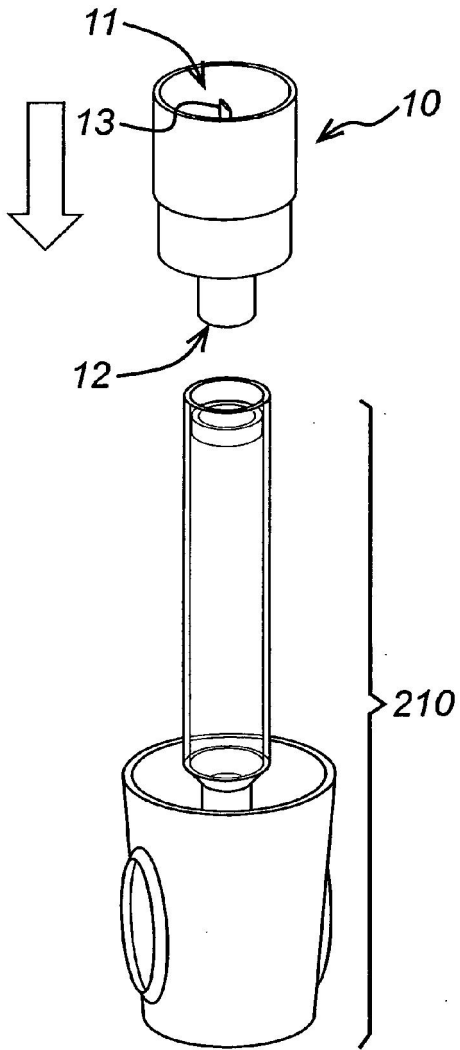


FIG. 3b

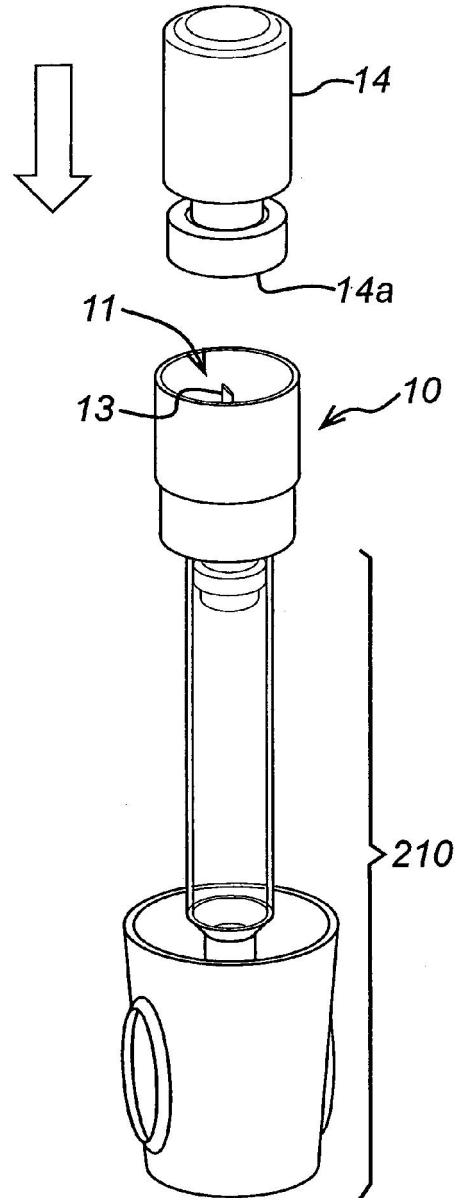


FIG. 3c

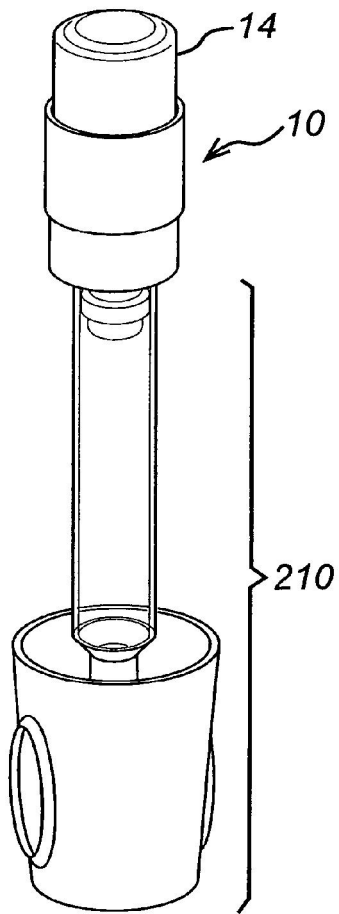


FIG. 4

