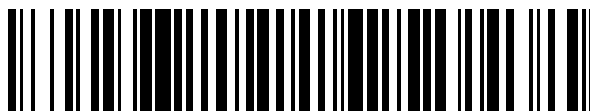


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 629 294**

51 Int. Cl.:

A61J 1/10 (2006.01)

A61M 5/14 (2006.01)

A61J 1/14 (2006.01)

A61J 1/20 (2006.01)

B65D 81/32 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.07.2015** **E 15174950 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.03.2017** **EP 2962676**

54 Título: **Envase flexible con una cámara estéril y hermética para la reconstitución y la administración de sustancias medicinales o nutricionales fluidas instilables en el cuerpo de un paciente**

30 Prioridad:

02.07.2014 IT MI20141201

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

08.08.2017

73 Titular/es:

PAOLO GOBBI FRATTINI S.R.L. (100.0%)
Viale Lazio, 26
20135 Milano, IT

72 Inventor/es:

GOBBI FRATTINI, PAOLO GIUSEPPE

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 629 294 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 flexible con una cámara estéril y hermética para la reconstitución y la administración de sustancias medicinales o nutricionales fluidas instilables en el cuerpo de un paciente

La presente invención se refiere a un envase flexible con una cámara estéril y hermética para la reconstitución y la administración de sustancias medicinales o nutricionales fluidas inyectables en el cuerpo de un paciente.

Se sabe de envases para infusiones o instilaciones intravenosas que comprenden una bolsa flexible en la que se forma una cámara para contener un diluyente, y desde la que se extiende un tubo flexible con un cierre abrible, equipada con un dispositivo de acoplamiento y perforación, a través de la que una sustancia farmacéutica o nutricional en polvo, gel u otras formas se retira de una botella y se inserta en la cámara interior de la bolsa, sustancia que, una vez mezclada con el diluyente, forma el medicamento o nutriente que se va a suministrar al paciente.

Cada vez más se requiere que la cámara interior de la bolsa flexible se haga completamente estéril. Esto se obtiene mediante el uso de máquinas que realizan las operaciones de llenado y cierre de la bolsa en un ambiente estéril.

Sin embargo, todavía permanece el problema de garantizar las condiciones de esterilidad incluso cuando la botella que contiene la sustancia medicinal o nutricional en polvo se acopla al tubo que se extiende desde la bolsa flexible.

Al manipular manualmente la botella y el tubo, como ocurre en la actualidad, una pérdida de esterilidad es inevitable, y en el caso de determinados fármacos de alto riesgo, esta pérdida puede dar lugar a efectos graves para el paciente y el personal médico y sanitario responsable de la atención al paciente.

En primer lugar, existe el riesgo de realizar una administración incorrecta, por ejemplo debido a una activación prematura o errónea de la reconstitución del fármaco.

Como se ha explicado en la literatura, la terapia farmacológica comprende toda la "cadena" del fármaco, es decir, todas aquellas acciones y procesos que se ejecutan para realizar la terapia farmacológica: esto es un elemento básico y crucial del cuidado de la salud.

Un estudio datado en el 2003 (Taxis, 2003) mostró, mediante la observación directa de la práctica de la terapia de infusión, que el 73 % de las infusiones se realizan demasiado rápido, y que se producen errores en la preparación en el 14 % de los casos.

Los errores más comunes son de diversos tipos: la esterilidad en peligro de los productos a mezclar, la escritura no legible de los datos sobre el fármaco que se reconstituye en el recipiente de infusión, cócteles de fármacos equivocados, errores durante la administración, etc.

Con respecto a los riesgos potenciales para los médicos, asistentes sanitarios, farmacéuticos, etc., los procedimientos de reconstitución de fármacos actuales incluyen el uso de salas especiales equipadas con sistemas de protección (campanas de flujo laminar) y el personal se somete a estrictas medidas de seguridad. Sin embargo, en las instalaciones del hospital, los farmacéuticos, médicos, asistentes sanitarios y otros agentes sanitarios están sometidos a un riesgo grave para su salud y su capacidad reproductiva sobre una base diaria, a menudo sin darse cuenta. A pesar de la peligrosidad de la quimioterapia, los medicamentos antivirales, antibióticos, hormonas y otros fármacos está bien caracterizada, la estimación del gobierno federal de Estados Unidos confirma que más de 5,5 millones de los agentes sanitarios continúan estando peligrosamente expuestos a estas sustancias cada año.

Trazas de fármacos peligrosos se han encontrado en tomas de corriente, sillas y mesas, suelos, y no solo en farmacias de hospitales, sino también en las habitaciones de pacientes y otros espacios destinados a este tipo de preparaciones farmacéuticas.

Además, diversos estudios han mostrado la presencia de residuos de medicamentos peligrosos en la orina del personal responsable de la reconstitución de medicamentos.

Por lo tanto, existe la necesidad de una solución que permita garantizar una esterilidad completa también durante la reconstitución del fármaco que se va a administrar.

El documento JP-A-2000334042 describe una jeringa médica aséptica en la que la boca de una bolsa cargada con disolvente, un cilindro cargado con un medicamento en polvo, y un pistón de jeringa utilizable para empujar el medicamento en polvo hacia fuera del cilindro y en la bolsa cargada con disolvente se alojan de forma estéril dentro de un cuerpo hermético. Con el fin de mezclar el medicamento en polvo con el disolvente, es necesario abrir el cuerpo hermético, insertar la jeringa en el cilindro que contiene el fármaco y, finalmente, accionar la jeringa para empujar el medicamento en polvo en la bolsa, donde se produce la mezcla del fármaco con el disolvente. La abertura del cuerpo hermético para acceder a la jeringa contenida en su interior claramente da como resultado una

pérdida de esterilidad y los riesgos relacionados, como se ha explicado anteriormente.

El documento US-A1-2009216184 describe, a su vez, un dispositivo de conservación y distribución de fármacos que comprende dos cuerpos cilíndricos rígidos telescópicamente acoplados entre sí de manera que se deslizan axialmente uno en el otro. Uno de los dos cuerpos rígidos, dispuestos en la parte inferior, forma un depósito para un diluyente líquido e incluye un tubo de distribución controlado por una válvula, mientras que el otro cuerpo, dispuesto en la parte superior, forma un alojamiento para una botella con un medicamento en polvo que tiene un cabezal de cierre orientado hacia el depósito. Un cuerpo flotante se interpone entre el depósito y la botella, teniendo una aguja axial perforada con dos puntas dispuestas hacia el cabezal de la botella y la base del cuerpo flotante, respectivamente. Al presionar la parte superior del cuerpo hacia abajo, la aguja de dos puntas perfora tanto el cabezal de la botella como la base del cuerpo flotante, creando así una comunicación entre la botella y el depósito, por lo que el diluyente líquido puede entrar en la botella y mezclarse con el fármaco en polvo. Mediante la liberación de la parte superior del cuerpo, la mezcla formada de este modo dentro de la botella puede fluir hacia abajo en el depósito, donde el medicamento reconstituido queda así contenido. Esa patente no aborda el problema de la esterilización.

El documento EP 0 395 758 A1 describe un envase para la infusión o instilación de productos medicinales o nutricionales en el cuerpo de un paciente, que comprende las características definidas en el preámbulo de la reivindicación 1.

El documento WO 2011/071952 A2 divulga dispositivos y conjuntos de transferencia para la transferencia de contenidos entre los depósitos.

En vista de los problemas de esterilización establecidos anteriormente y de la técnica anterior representada por el documento JP-A-2000334042 y el documento US-A1-2009216184, y teniendo en cuenta las enseñanzas del documento EP 0 395 758 A1, el objeto de la presente invención es proporcionar a los operarios sanitarios un producto que inicialmente está bajo, y posteriormente mantiene condiciones completamente estériles.

De acuerdo con la invención, un objeto de este tipo se consigue mediante un envase para la infusión o instilación de productos medicinales o nutricionales en el cuerpo de un paciente, tal como se define en la reivindicación 1.

De este modo, la botella con una sustancia en polvo o en otras formas y el dispositivo de acoplamiento y perforación para la mezcla de los dos productos y la constitución del fármaco o nutriente deseado permanecen dentro de una carcasa estéril y hermética, asegurando así primero la aplicación y, después, el mantenimiento de una condición completamente estéril, que permite evitar los inconvenientes y riesgos de la técnica actual.

Además, vale la pena señalar que la carcasa es flexible a fin de permitir que la botella se manipule desde el exterior para la perforación de la tapa con la que se proporciona para la reconstitución del fármaco.

Dos realizaciones del envase de acuerdo con la presente invención se muestran a modo de ejemplo en los dibujos adjuntos, en los que:

la Figura 1 muestra una primera realización de un envase para la infusión o instilación de productos medicinales o nutricionales en el cuerpo de un paciente de acuerdo con la presente invención en una condición no operativa; la Figura 2 muestra el envase de la Figura 1 en la posición de perforación de la tapa de la botella; la Figura 3 muestra el envase en la Figura 1 durante la transferencia de una cantidad de solución de base de la bolsa a la botella para la transformación de la sustancia en polvo activa en una mezcla líquida; la Figura 4 muestra una vista en sección del envase de la Figura 1 de acuerdo con la línea IV-IV; la Figura 5 muestra una vista en sección del envase de la Figura 1 de acuerdo con la línea VV; la Figura 6 muestra una vista en sección del envase de la Figura 1 de acuerdo con la línea VI-VI; la Figura 7 muestra una primera vista de un elemento de acoplamiento y perforación de la botella desmontado; la Figura 8 muestra una segunda vista con una sección parcial de un elemento de acoplamiento y perforación de la botella desmontado; la Figura 9 muestra una primera vista con una sección parcial de la botella en una posición de acoplamiento con el dispositivo de acoplamiento y perforación; la Figura 10 muestra una segunda vista de la botella en una posición de acoplamiento con el dispositivo de acoplamiento y perforación; la Figura 11 muestra una vista en sección del envase de la Figura 9 de acuerdo con la línea XI-XI; la Figura 12 muestra una vista en sección del envase de la Figura 9 de acuerdo con la línea XII-XII; la Figura 13 muestra una primera vista de la botella en la posición de perforación de la tapa de la botella; la Figura 14 muestra una segunda vista de la botella en la posición de perforación de la tapa de la botella; la Figura 15 muestra una vista en sección del envase de la Figura 13 de acuerdo con la línea XV-XV; la Figura 16 muestra una vista en sección del envase de la Figura 13 de acuerdo con la línea XVI-XVI; la Figura 17 muestra una segunda realización de un envase para la infusión o instilación de productos medicinales o nutricionales en el cuerpo de un paciente de acuerdo con la presente invención en una condición no operativa;

la Figura 18 muestra el envase en la Figura 17 después de la perforación de la botella;
la Figura 19 muestra el envase en la Figura 17 durante la transferencia de una cantidad de solución de base de la bolsa a la botella para la transformación de la sustancia en polvo activa en una mezcla líquida;
la Figura 20 muestra una vista en sección del envase de la Figura 17 de acuerdo con la línea XX-XX;
la Figura 21 muestra una vista en sección del envase de la Figura 17 de acuerdo con la línea XXI-XXI;
la Figura 22 muestra una vista en sección del envase de la Figura 17 de acuerdo con la línea XXII-XXII.

Las Figuras 1 y 17 muestran una primera y una segunda realización, respectivamente, de un envase 100, 101 de acuerdo con la presente invención para la infusión o instilación de productos medicinales o nutricionales en el cuerpo de un paciente.

El envase 100 (Figura 1) comprende una bolsa 2 de diluyente líquido 50 equipada con al menos un tubo de mezcla 6, adecuado para insertar una sustancia farmacológica o nutricional 70 en la bolsa 2, con al menos un tubo de suministro 3, adecuado para su conexión con una jeringa de infusión especial (no mostrada en las Figuras), y con al menos un tubo de drenaje 4 con un extremo de acoplamiento para un catéter o tubo de infusión, adaptado para drenar la solución que consiste en la mezcla de una sustancia farmacológica o nutricional 70 y el diluyente líquido 50 para la infusión o instilación. Cada uno de dichos tubos de entrada y de drenaje 3, 4 es preferentemente flexible y termina con un dispositivo de cierre 5.

La administración de la sustancia mezclada en el cuerpo del paciente se produce normalmente a través de una cámara de goteo (no mostrada en las Figuras), que evita que el aire entre en el torrente sanguíneo, y permite además la evaluación del flujo de líquidos.

El tubo de mezcla 6 está equipado con un cierre abrible 7 y termina con un dispositivo de acoplamiento y perforación 8 para una botella 9 alojada en el interior del envase 100 y que contiene la sustancia farmacológica o nutricional en polvo, gel u otro material.

El cierre abrible 7 se inserta en el tubo de mezcla 6 y actúa como una tapa frangible para el mismo, que tiene una porción inicial en forma de punta 17, que es susceptible de romperse cuando se dobla manualmente como se muestra en la Figura 3. Esta operación abre el tubo de mezcla 6 y permite que la botella 9 y la bolsa 2 de diluyente líquido 50 se pongan en comunicación para la inserción de la sustancia farmacológica o nutricional 70 en forma de polvo en la bolsa 2.

En particular, el dispositivo de acoplamiento y perforación 8 comprende un primer elemento 21 acoplado de forma deslizante a un segundo elemento 22 y capaz de moverse entre la posición de acoplamiento de la botella 9 y la posición de perforación de la tapa 60 de la botella 9 (Figuras 7-16).

El primer elemento 21 (Figuras 7, 8) comprende un anillo 23 desde el que al menos dos solapas 24 se ramifican verticalmente, estando equipadas con muescas 25, 26 adaptadas para acomodar la botella 9 en la posición de acoplamiento.

El cierre abrible 7 del segundo elemento 22 se corona con una base circular 28 desde la que pares de solapas adicionales 27, a su vez equipadas con muescas 52 adaptadas para alojar la botella 9 en la posición de perforación de la tapa 60, se ramifican perimetralmente colocándose verticalmente lado a lado. El segundo elemento 22 tiene huecos 30 entre dichos pares de solapas adicionales 27. Dichos huecos 30 se sitúan en correspondencia con dichas al menos dos solapas 24 del primer elemento 21 y se adaptan para alojar las al menos dos solapas 24 con la botella 9 en la posición de perforación de la tapa 60.

El anillo 23 se inserta el exterior de dichas solapas adicionales 27 (Figuras 9-16) y se configura para deslizarse coaxialmente con respecto a la base circular 28. Las solapas adicionales 27 tienen una curvatura en sus extremos libres tal como para formar un primer límite para el primer elemento 21 en correspondencia con la botella 9 en la posición de acoplamiento, y las muescas 26 se configuran para contrastar dicha base circular 28 y forman un segundo límite del primer elemento 21 en correspondencia con la botella 9 en la posición de perforación de la tapa 60.

Además, en las paredes exteriores de cada una de las solapas adicionales 27 del segundo elemento 22, hay presentes muescas de bloqueo 53, que se adaptan para bloquear el primer elemento 21 en la posición de acoplamiento de botella 9. El espesor formado por las muescas de bloqueo 53, mediante la generación de una fricción con el anillo 23, reduce la movilidad del elemento 21 cuando el anillo 23 se encuentra en correspondencia con las muescas de bloqueo 53, estabilizando así la botella 9 en la posición de acoplamiento.

La botella 9 comprende, a su vez, una boca 19 sellada herméticamente por la tapa 60 realizada de un material elásticamente deformable, que se acopla a la boca 19 por medio de un metal o collarín de plástico 20. A su vez, el cierre abrible 7 del dispositivo de acoplamiento y perforación 8 tiene internamente un canal 57 que termina en la parte superior con una punta hueca 18 y en la parte inferior con la porción inicial 17 que es frangible para permitir que la sustancia farmacológica o nutricional 70 en polvo o en otras formas pase de la botella 9 a través del tubo de

mezcla 6 hacia la bolsa 2 de diluyente líquido.

Todavía haciendo referencia a la Figura 1, el envase 100 comprende al menos una carcasa flexible, estanca y estéril 12 que contiene dicha botella 9 de la sustancia en polvo o en otras formas y dicho dispositivo de acoplamiento y perforación 8.

La botella 9 se aloja en la carcasa 12 en una posición de acoplamiento con el dispositivo de acoplamiento y perforación 8 y, en virtud de la característica de flexibilidad de la carcasa 12, la botella 9 se puede manipular desde el exterior de la carcasa 12 hasta una posición de perforación de dicha tapa 60 a través del dispositivo de acoplamiento y perforación 8 en sí.

Con referencia a la Figuras 1-6, se muestra la primera realización 100 de un envase para la infusión o instilación de productos medicinales o nutricionales en el cuerpo de un paciente. En este primer ejemplo, la carcasa 12 se dispone en una posición alineada con respecto a la bolsa 2 de diluyente líquido, y, en particular, son verticalmente contiguas, de modo que se separan herméticamente por una sola pared 16. A través de una pared 16 de este tipo, el tubo de mezcla 6 para la comunicación entre la botella 9 y la bolsa 2 se extiende, con el fin de introducir la sustancia farmacológica o nutricional 70 en polvo o en otras formas, contenida dentro de la botella 9, en la bolsa 2. Los modos para la introducción de la sustancia farmacológica o nutricional 70 en polvo u otras formas en la bolsa 2 se describirán a continuación.

Por otro lado, en las Figuras 17-22, se muestra la segunda realización 101 de un envase para la infusión o instilación de productos medicinales o nutricionales. En este segundo ejemplo, la carcasa 12 comprende internamente la bolsa 2 de diluyente líquido 50 con el tubo de drenaje 4 y el tubo de mezcla 6 equipado con el dispositivo de acoplamiento y perforación 8 y la botella 9.

Durante su uso, en virtud de la flexibilidad de la carcasa 12, la botella 9 se manipula manualmente desde el exterior, desde la posición de acoplamiento con el dispositivo de acoplamiento y perforación 8 (Figuras 9-12), hasta la posición de perforación de la tapa 60 (Figuras 13-16). En particular, la botella 9 se comprime manualmente desde el exterior hasta que las muescas 26 del anillo 23 que se deslizan coaxialmente con respecto a la base circular 28 contrastan con la propia base circular 28, y la punta hueca 18 perfora la tapa 60 para el cierre de la botella 9. La porción 17 del dispositivo de cierre 7 se rompe después, por lo que el diluyente líquido 50 puede fluir desde la bolsa 2 hasta la botella 9 a través del canal 57 (Figura 19).

Por último, mantener los dispositivos de cierre 5 de los tubos de suministro y drenaje 3, 4 (donde este último está presente) cerrados, el envase 100, 101 se vuelca varias veces para optimizar la operación de realizar y completar el mezclado entre el líquido diluyente 50 y la sustancia farmacológica o nutricional 70 en polvo o en otras formas.

De este modo, la botella 9 con la sustancia en polvo o en otras formas y el dispositivo de acoplamiento y perforación 8 para la mezcla de los dos productos y la reconstitución del fármaco o nutriente deseado permanece dentro de la carcasa estéril y hermética 12. Por lo tanto, primero la implementación y luego el mantenimiento de una condición completamente estéril se aseguran, permitiendo de este modo evitar los inconvenientes y riesgos de la técnica actual.

REIVINDICACIONES

1. Envase (100, 101) para la infusión o la instilación de productos medicinales o nutricionales en el cuerpo de un paciente, que comprende una bolsa (2) de diluyente líquido (50) equipada con al menos un tubo de drenaje (4) provisto de un dispositivo de cierre (5), y un tubo de mezcla (6) equipado con un cierre abrible (7) y que termina con un dispositivo de acoplamiento y perforación (8) para una botella (9) de una sustancia farmacológica o nutricional (70) en polvo, gel u otro material, provista de una tapa perforable (60), estando dicho envase (100, 101) **caracterizado por que** comprende al menos una carcasa estanca y estéril flexible (12), que contiene dicha botella (9) de la sustancia en polvo u otra y dicho dispositivo de acoplamiento y perforación (8), estando dicha botella (9) alojada en la carcasa (12) en una posición de acoplamiento solo con el dispositivo de acoplamiento y perforación (8) y pudiendo manipularse manualmente desde el exterior de la carcasa (12) hasta una posición de perforación de dicha tapa (60) a través del mismo dispositivo de acoplamiento y perforación (8), **caracterizado por que** dicho dispositivo de acoplamiento y perforación (8) comprende un primer elemento (21) acoplado de forma deslizante a un segundo elemento (22) y capaz de moverse entre dicha posición de acoplamiento de la botella (9) y dicha posición de perforación de la tapa (60) de la botella (9), en donde dicho primer elemento (21) comprende un anillo (23) desde el que al menos dos solapas (24) equipadas con muescas (25, 26) adecuadas para alojar la botella (9) en la posición de acoplamiento, se ramifican verticalmente, y **por que** dicho cierre abrible (7) está coronado por una base circular (28) desde la que pares de solapas adicionales (27), a su vez equipadas con muescas (52) adecuadas para acomodar la botella (9) en la posición de perforación de la tapa (60), se ramifican perimetral y verticalmente de lado a lado, teniendo dicho segundo elemento (22) huecos (30) entre dichos pares de solapas adicionales (27) en correspondencia con dichas al menos dos solapas (24), siendo dichos huecos (30) adecuados para alojar al menos dos solapas (24) con la botella (9) en la posición de perforación de la tapa (60).
2. Envase (100, 101) de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** dicho anillo (23) se inserta externamente a dichas solapas adicionales (27) y está configurado para deslizarse coaxialmente con respecto a la base circular (28), y por que dichas solapas adicionales (27) tienen una curvatura en sus extremos libres para constituir un primer límite para dicho primer elemento (21) en correspondencia con la botella (9) en la posición de acoplamiento, y dichas muescas (26) están configuradas para contrastar con dicha base circular (28) y formar un segundo límite para dicho primer elemento (21) en correspondencia con la botella (9) en la posición de perforación de la tapa (60).
3. Envase (100, 101) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** dichas solapas adicionales (27) del segundo elemento (22) comprenden muescas de bloqueo externas (53) adecuadas para bloquear el primer elemento (21) en la posición de acoplamiento de la botella (9).
4. Envase (100, 101) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** dicho cierre abrible (7) del dispositivo de acoplamiento y perforación (8) presenta internamente un canal (57) que termina en la parte superior con una punta hueca (18) e inferiormente con una porción inicial (17) que es frangible para permitir el paso de la sustancia farmacológica o nutricional (70) en polvo u otra desde la botella (9), a través del tubo de mezcla (6), hacia la bolsa (2) de diluyente líquido (50).
5. Envase (100) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** dicha carcasa (12) está dispuesta en una posición alineada con dicha bolsa (2) de diluyente líquido (50) a fin de estar separada herméticamente por una pared única (16), estando dicho tubo de mezcla (6) configurado para extenderse a través de dicha pared única (16) para la comunicación entre dicha botella (9) y dicha bolsa (2) a fin de introducir en el interior de la bolsa (2) la sustancia farmacológica o nutricional (70) en polvo u otra contenida dentro de la botella (9).
6. Envase (100) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** dicha bolsa (2) de diluyente líquido (50) está provista de un tubo de suministro (3) que termina con un dispositivo de cierre (5).
7. Envase (101) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, **caracterizado por que** dicha carcasa (12) comprende internamente dicha bolsa (2) de diluyente líquido (50) con dicho tubo de drenaje (4) y dicho tubo de mezcla (6) equipado con el dispositivo de acoplamiento y perforación (8) y la botella (9).

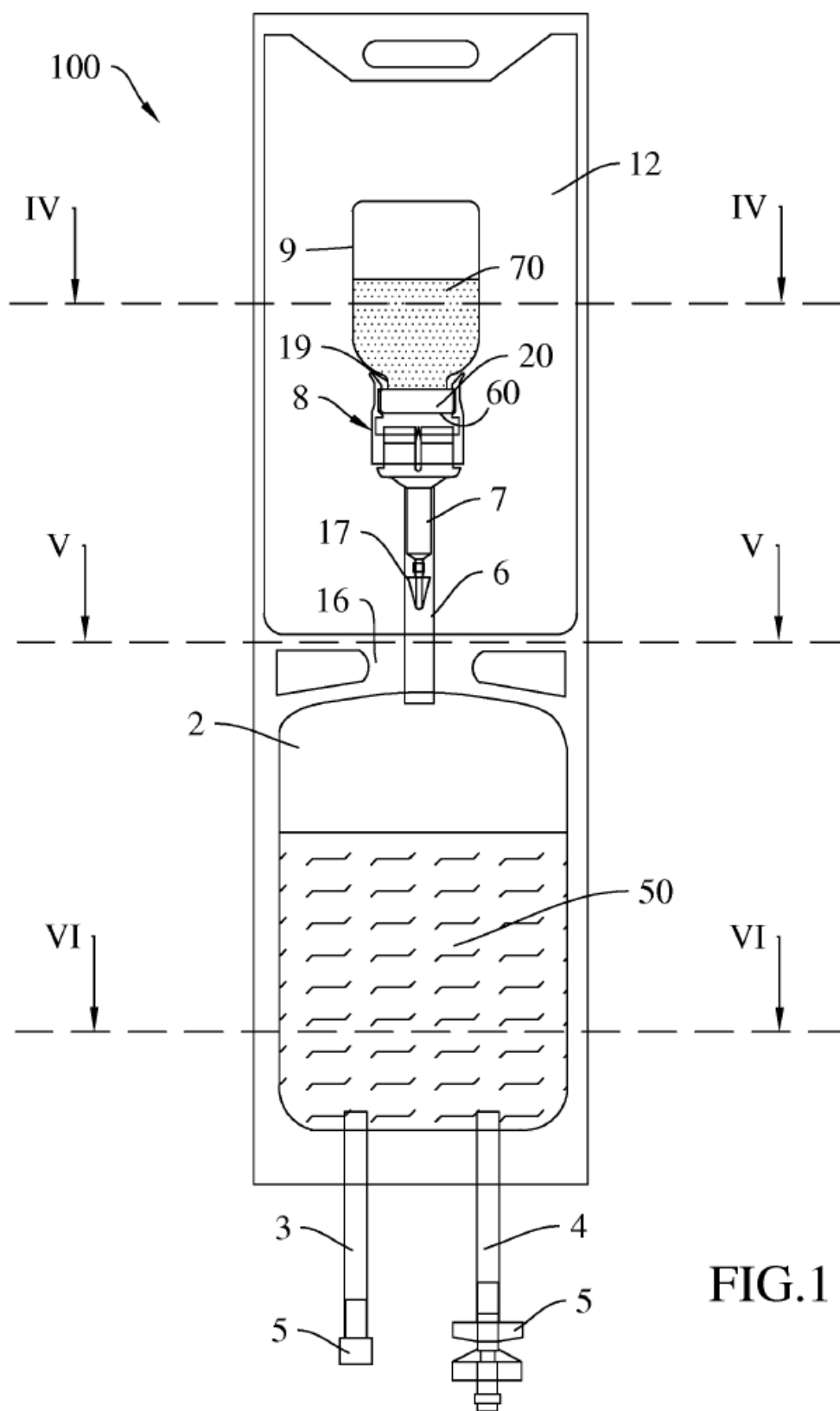


FIG.1

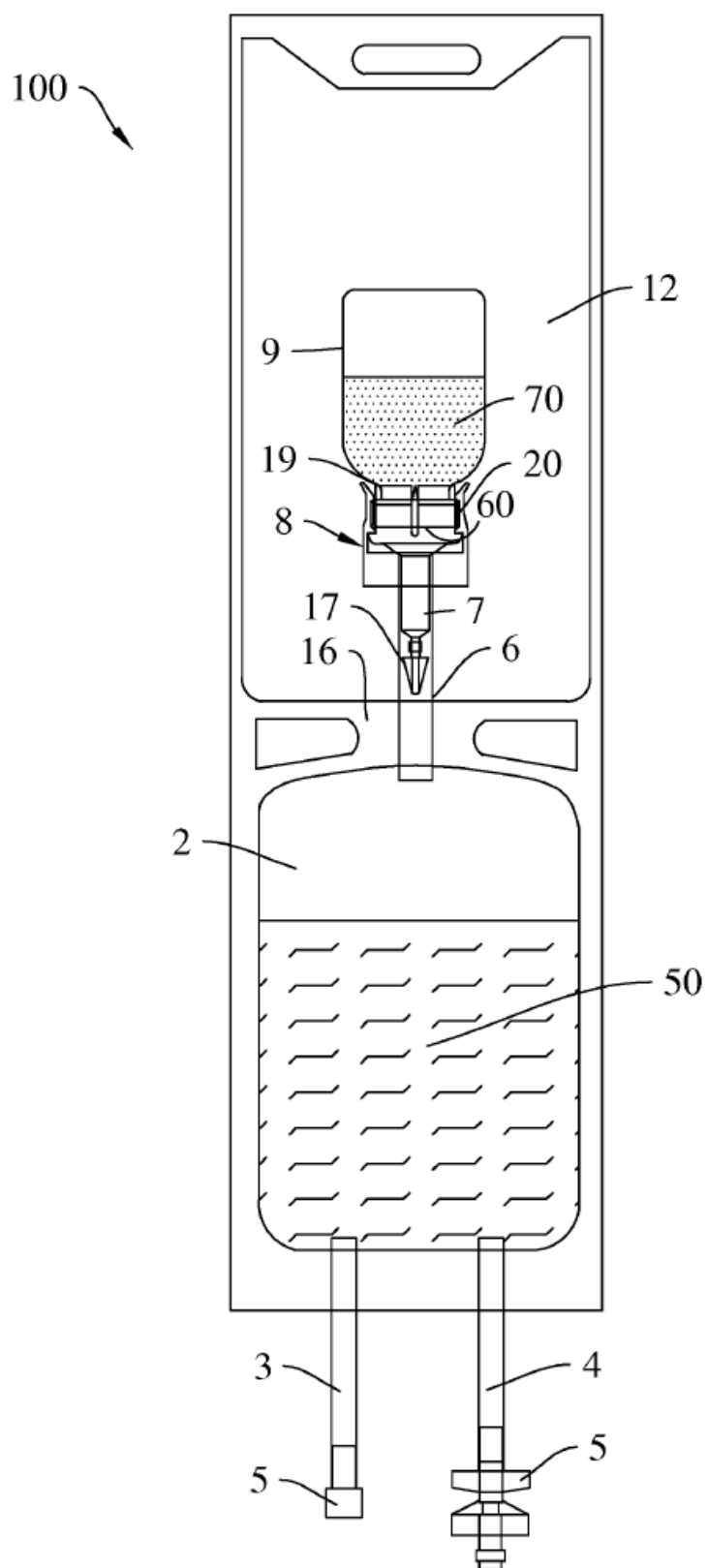


FIG.2

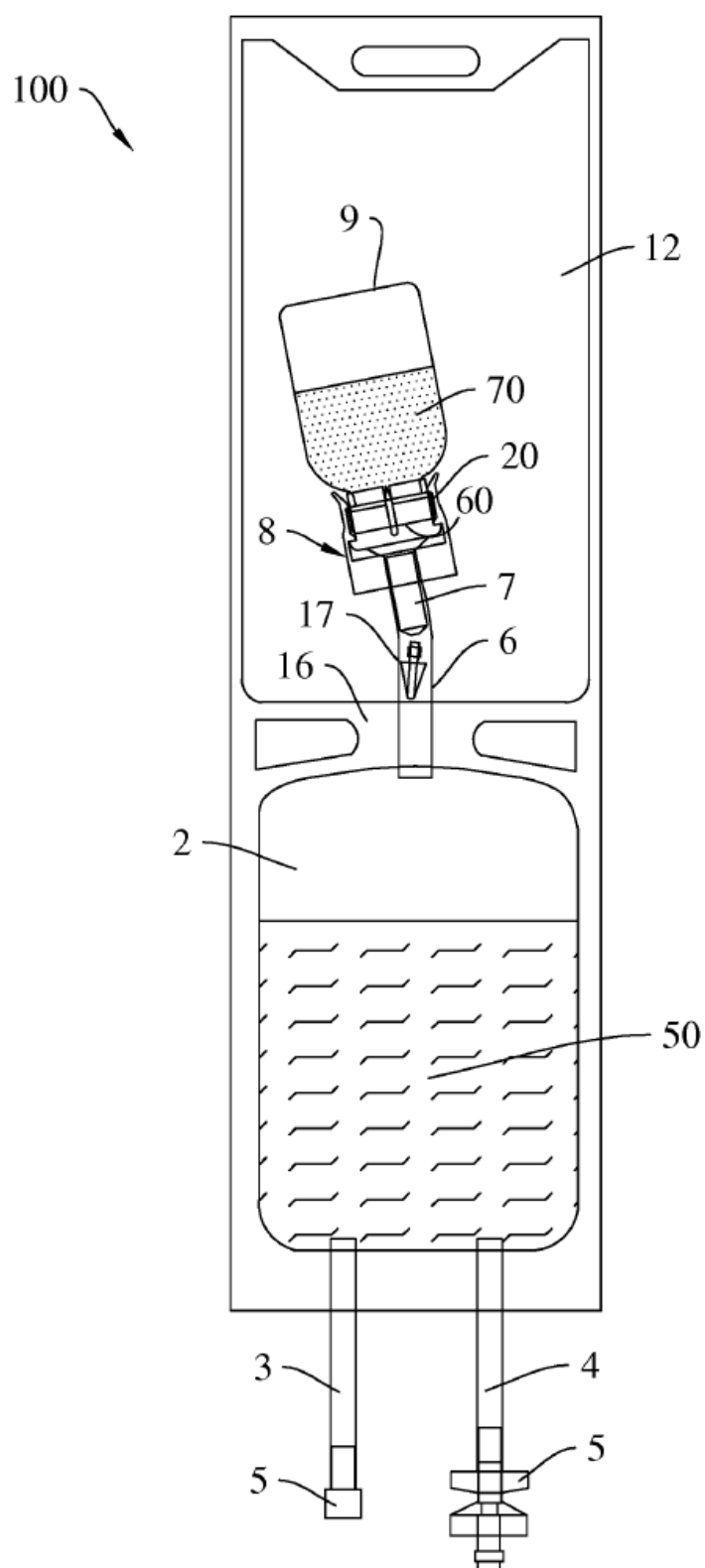


FIG.3

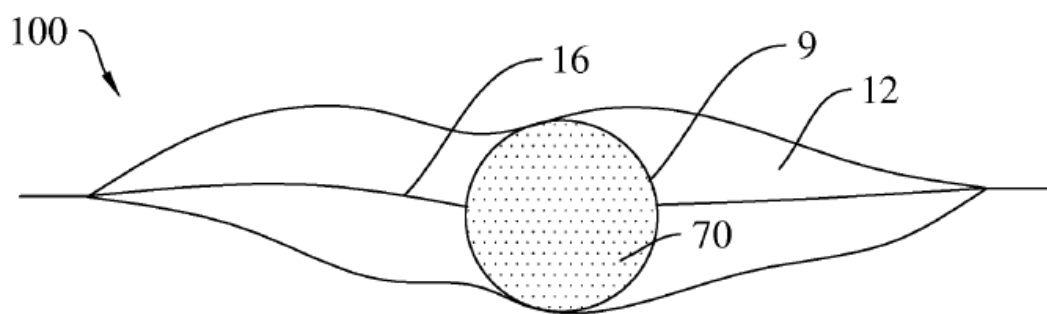


FIG. 4

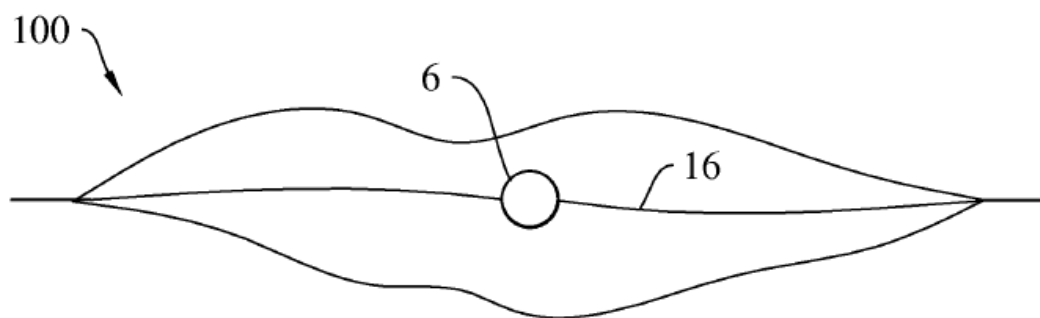


FIG. 5

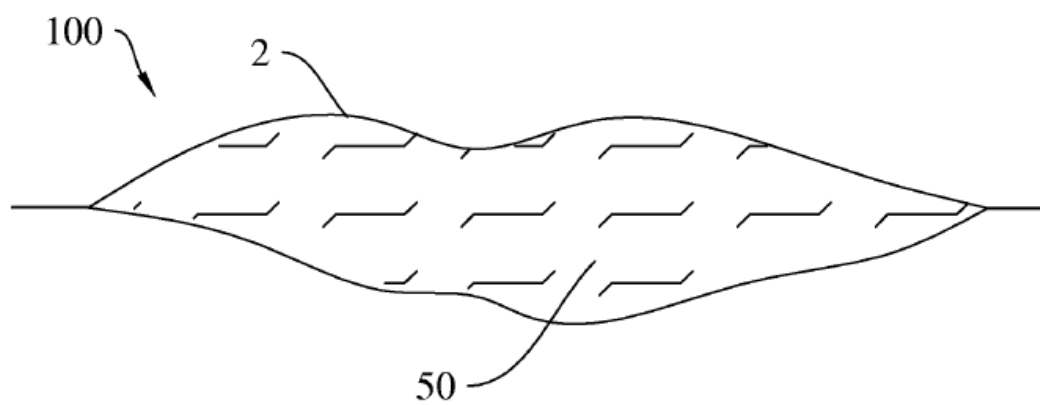


FIG. 6

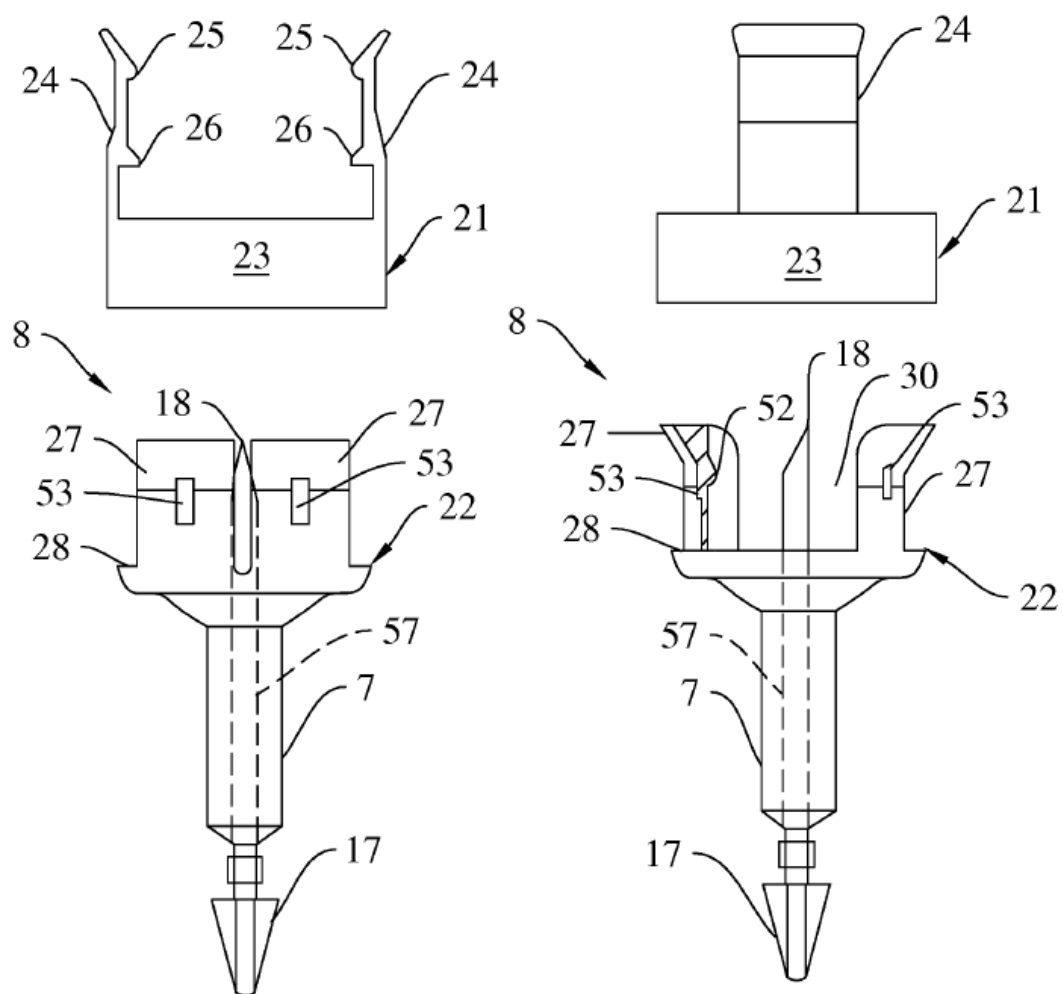


FIG.7

FIG.8

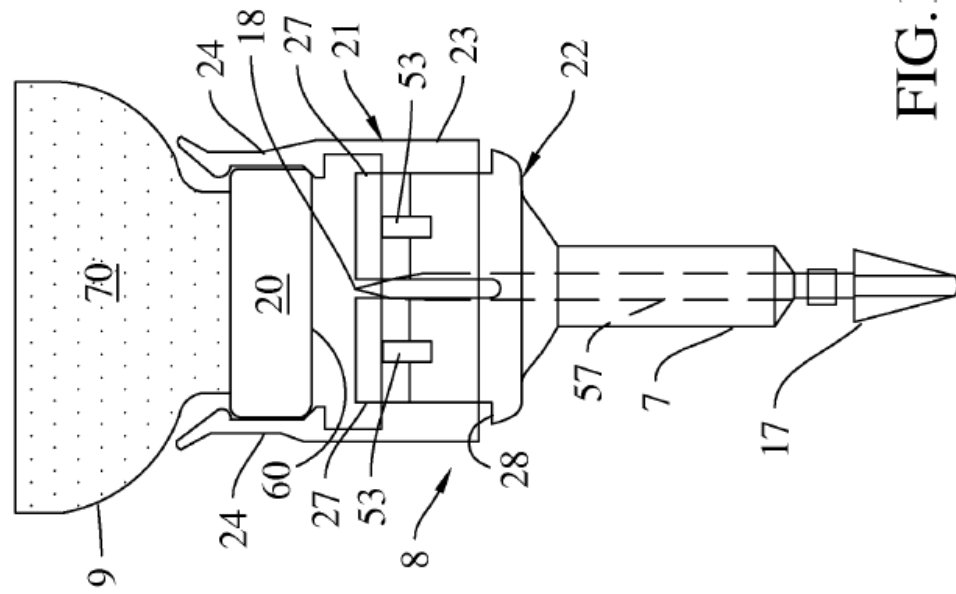


FIG. 10

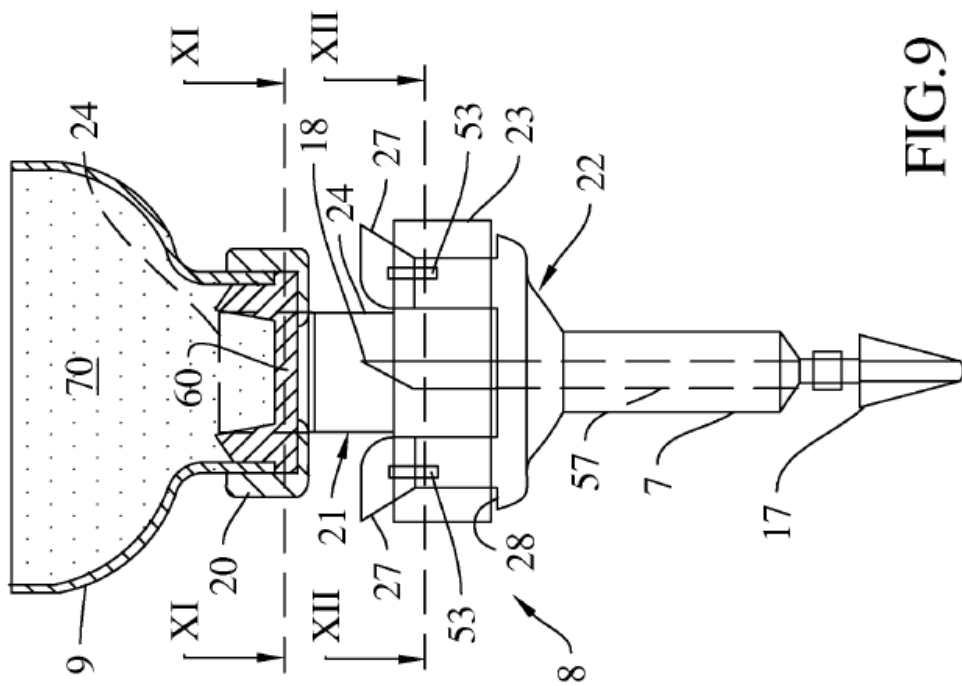


FIG. 9

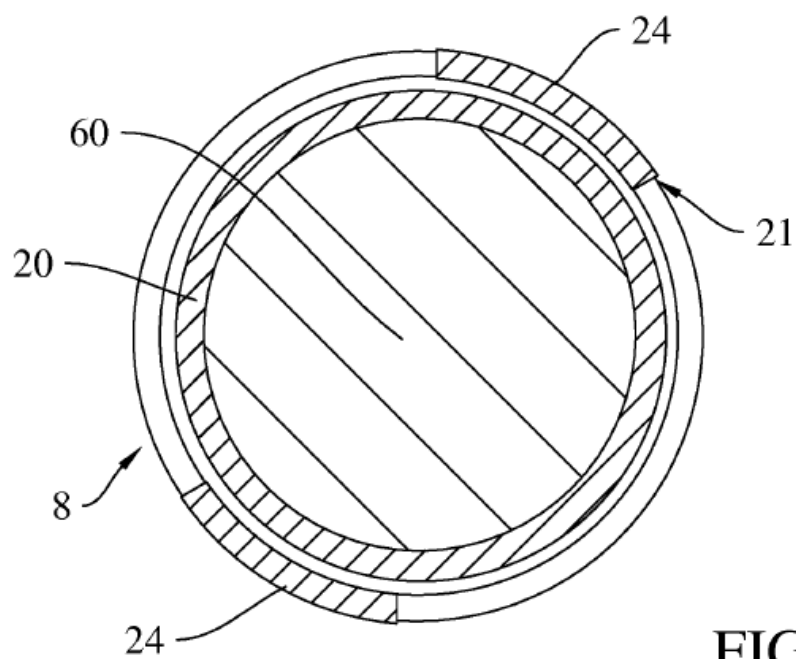


FIG.11

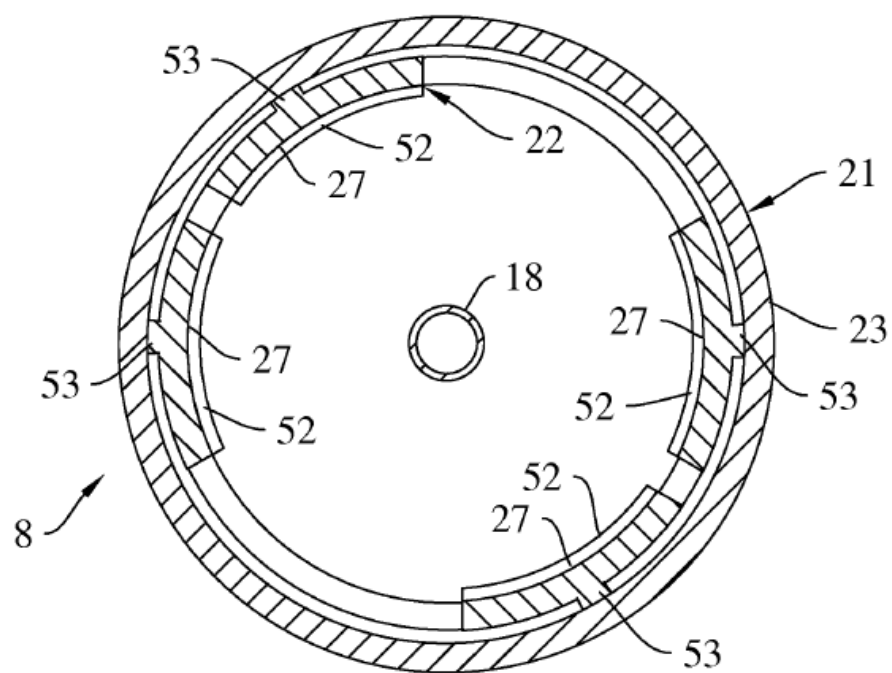


FIG.12

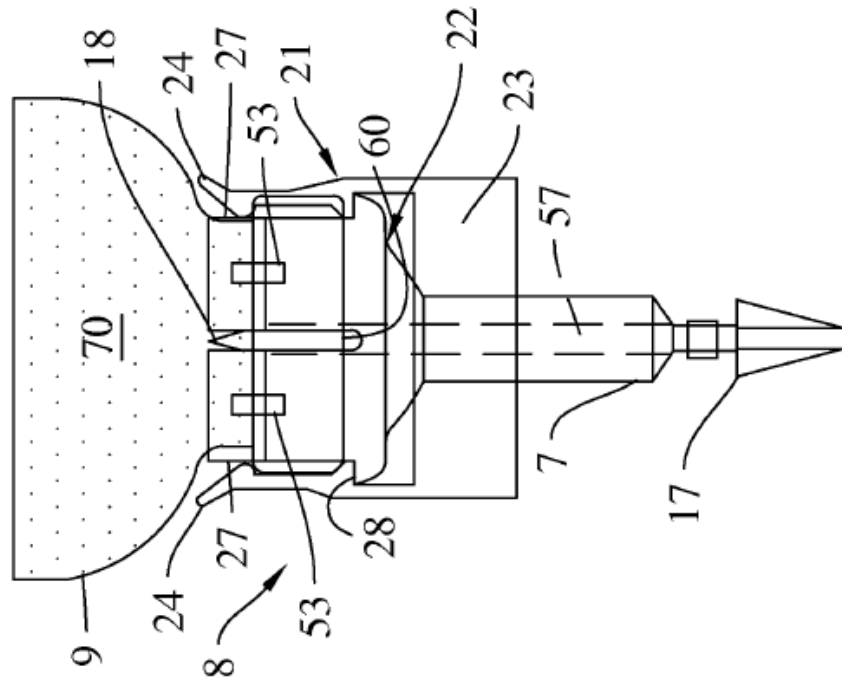


FIG.14

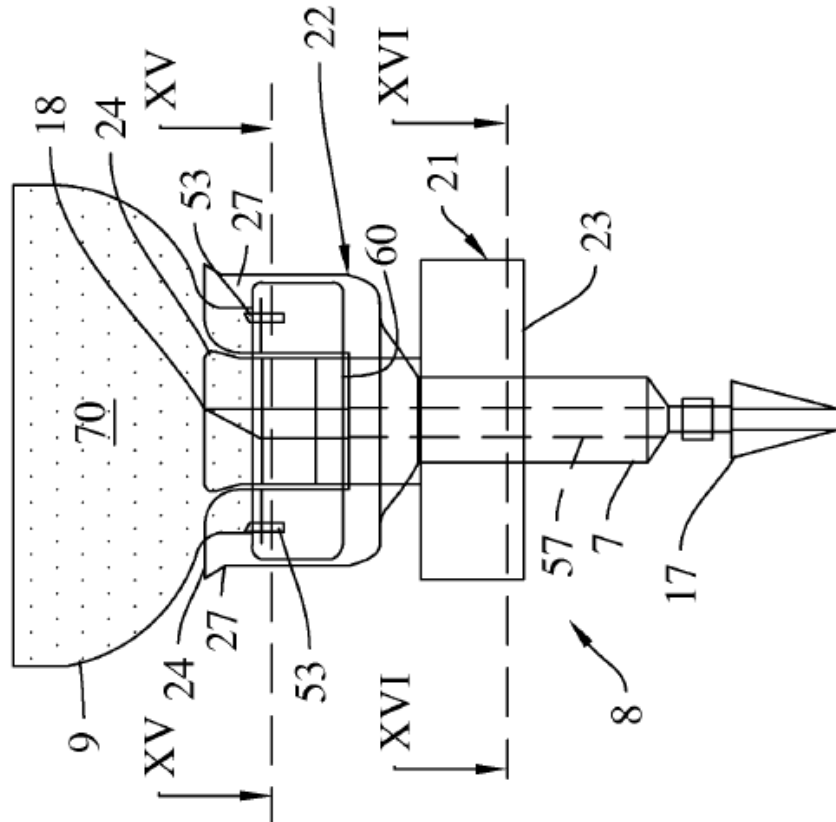


FIG.13

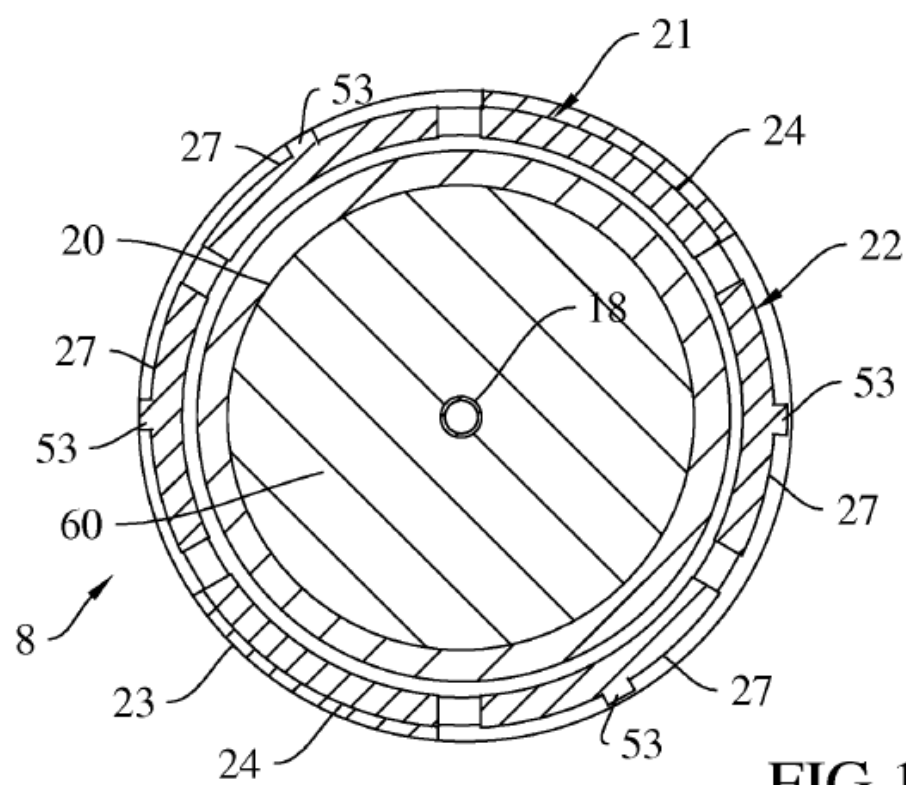


FIG.15

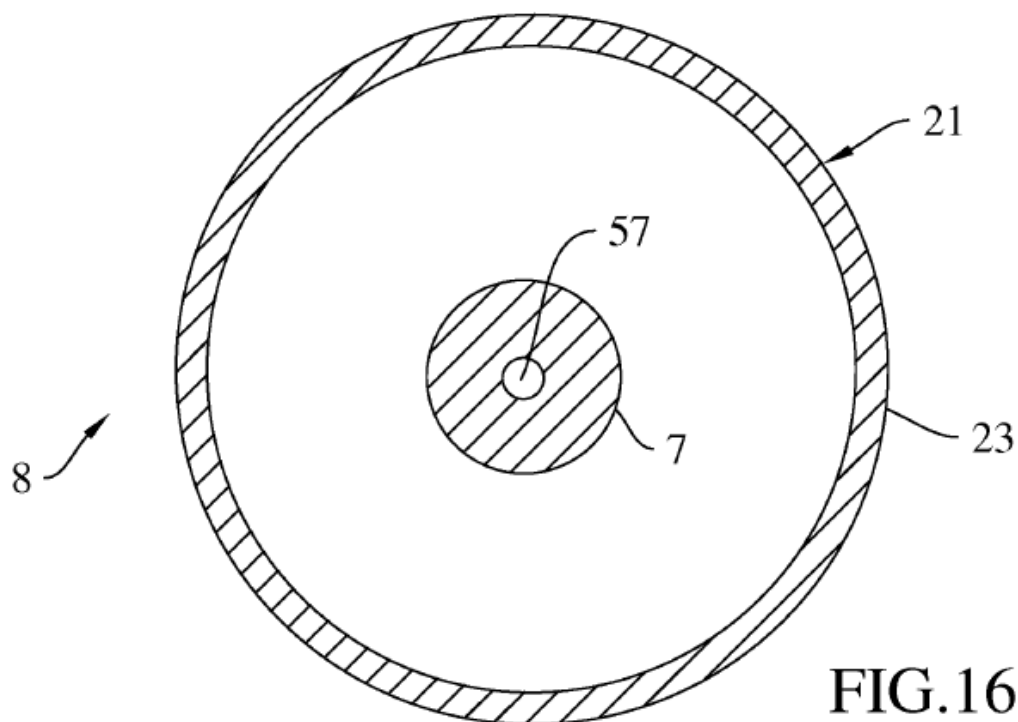
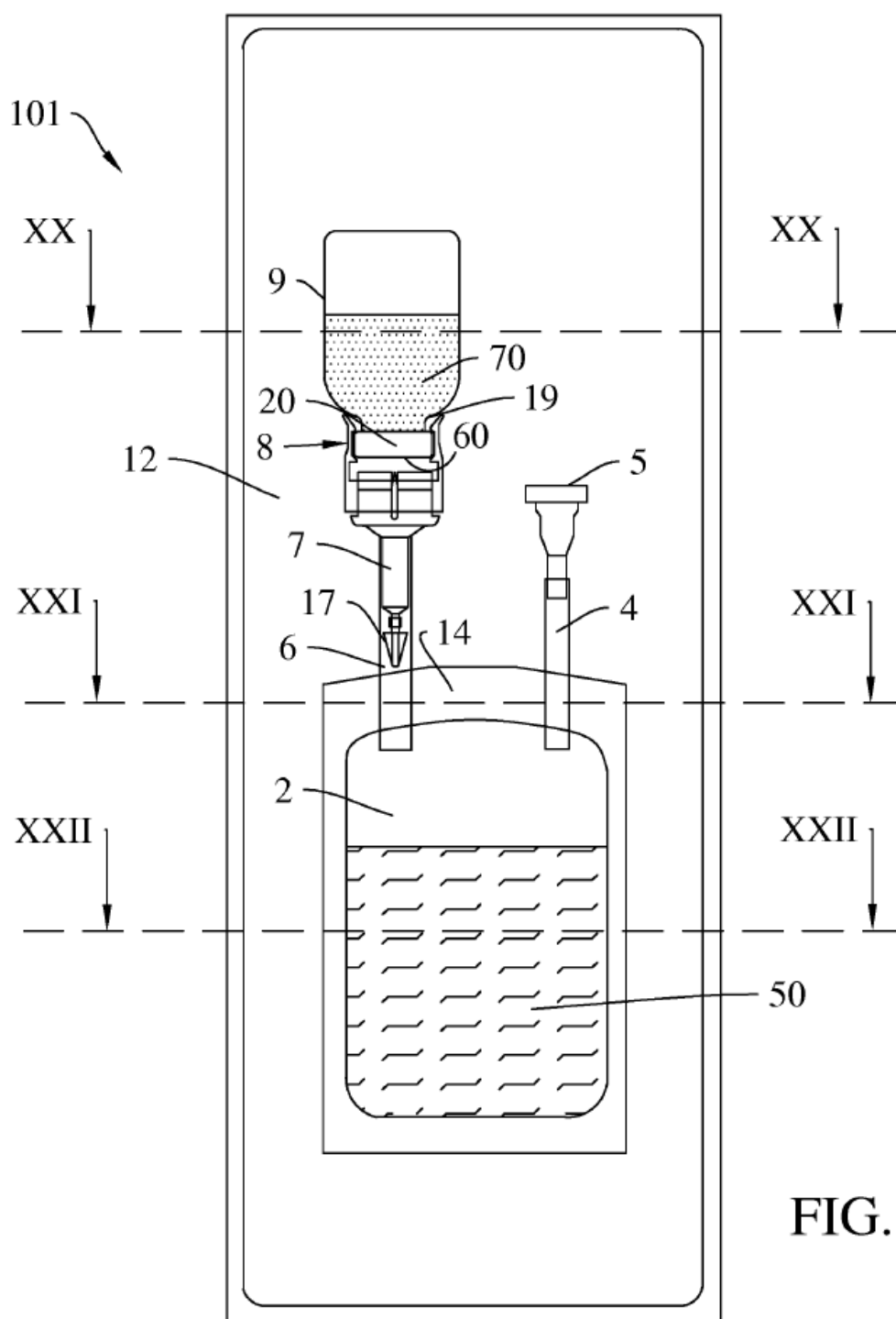
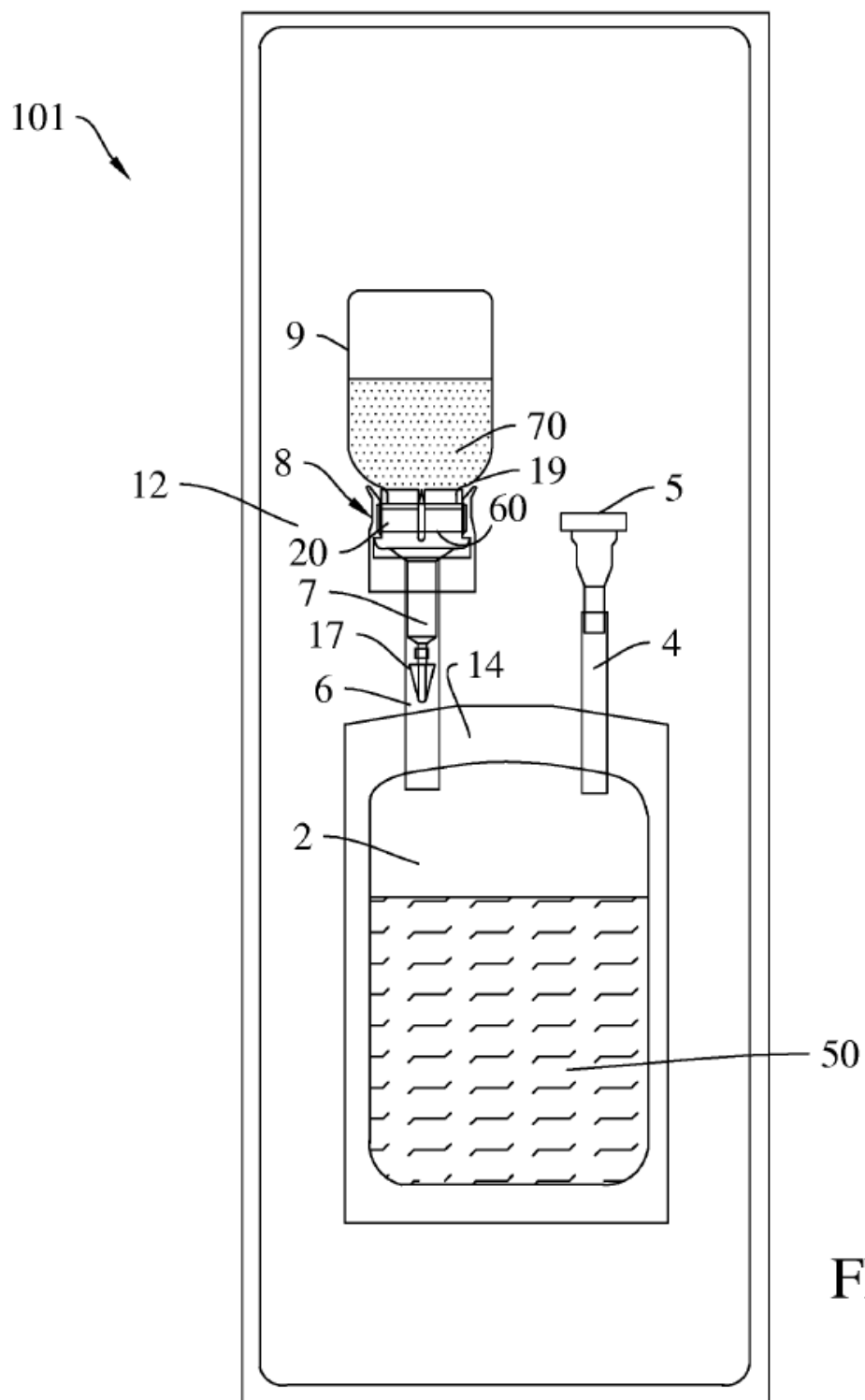


FIG.16





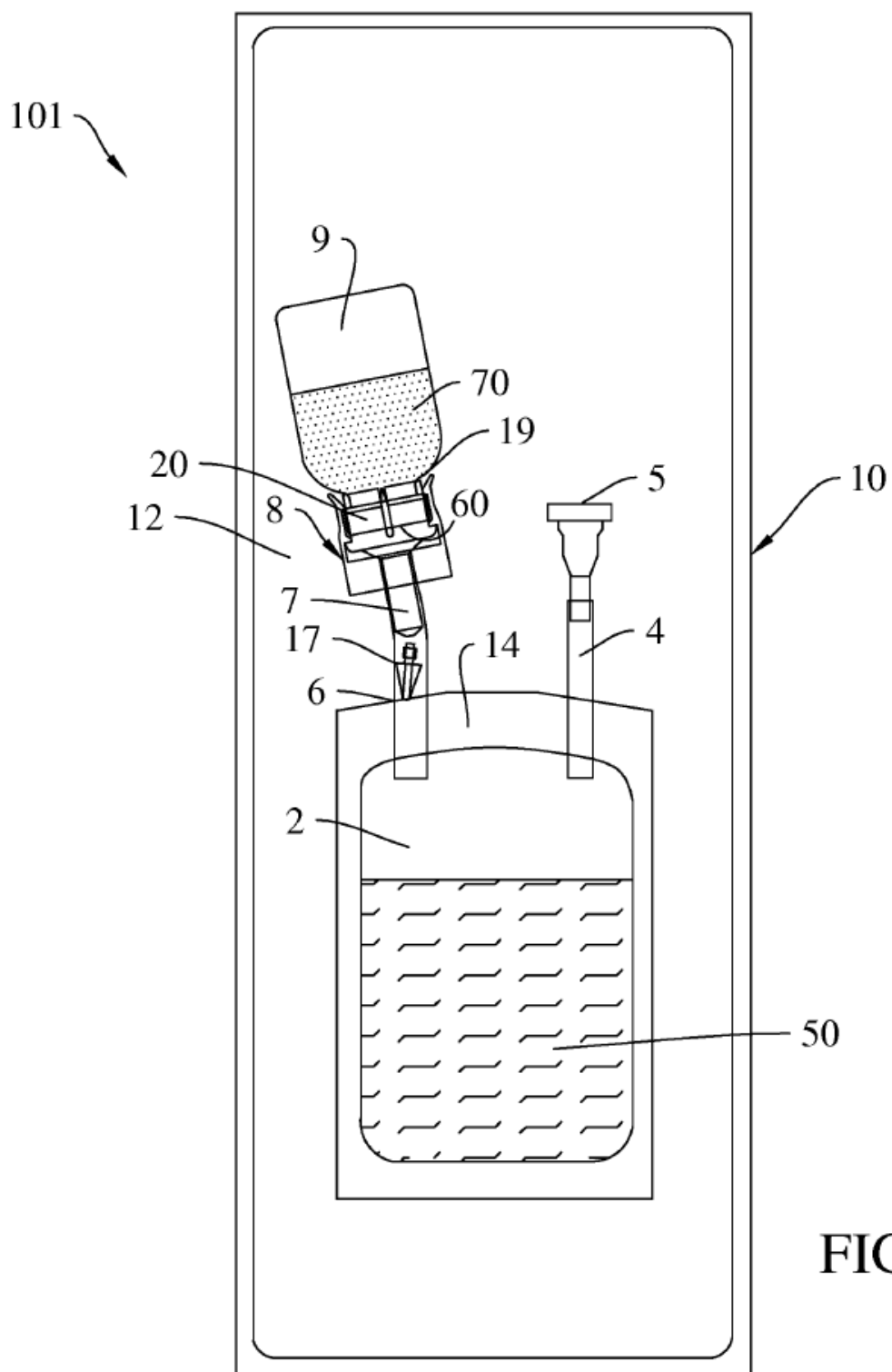


FIG.19

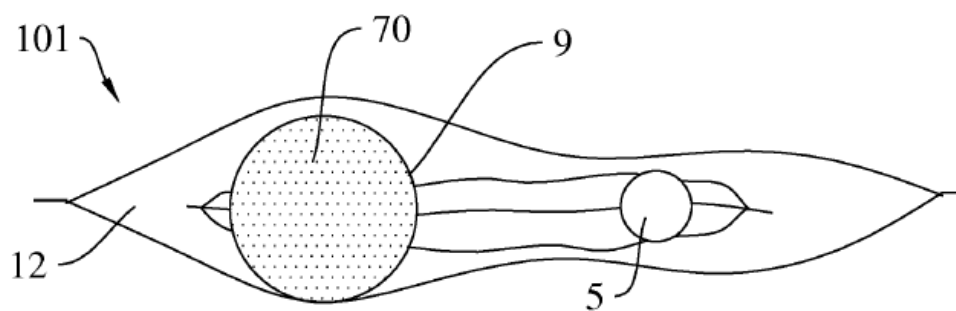


FIG. 20

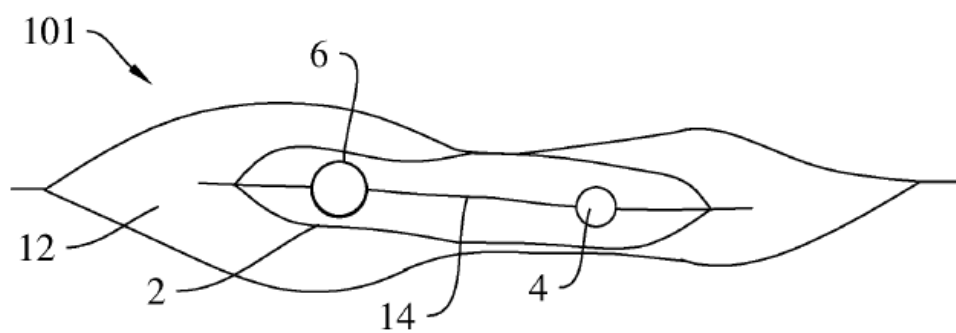


FIG. 21

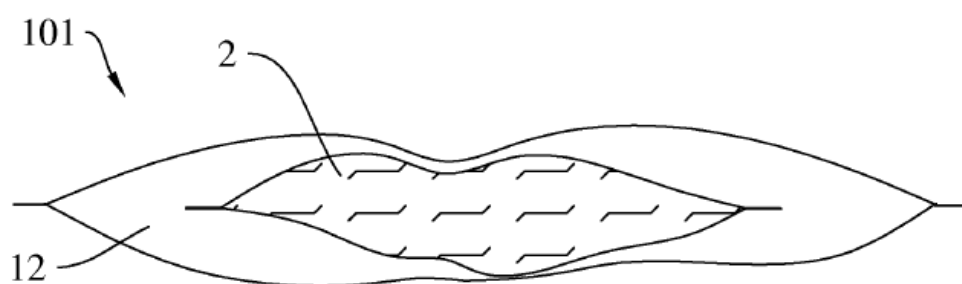


FIG. 22