

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 721 665**

51 Int. Cl.:

A61M 5/315

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.03.2013** **PCT/US2013/032783**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.10.2013** **WO13148394**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.03.2013** **E 13714442 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.03.2019** **EP 2830686**

54 Título: **Émbolo para un cartucho de medicamento**

30 Prioridad:

27.03.2012 US 201261616123 P

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

02.08.2019

73 Titular/es:

ELI LILLY AND COMPANY (100.0%)
Lilly Corporate Center
Indianapolis, IN 46285, US

72 Inventor/es:

BYERLY, ROY HOWARD

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 721 665 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

Émbolo para un cartucho de medicamento

5 Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere a cartuchos de medicamento, y, en particular, a un émbolo para un cartucho de medicamento.

10 Muchos tipos de medicamentos se proporcionan en un cartucho que incluye un émbolo o pistón que puede deslizarse dentro de un cañón del cartucho. El movimiento del émbolo dentro del cañón puede empujar el medicamento desde una salida del cartucho, tal como un tabique perforado con aguja en el extremo anterior del cartucho. Dichos émbolos se fabrican frecuentemente de un material resistente con una periferia radial dimensionada y conformada para proporcionar una junta estanca al fluido adecuada con el interior del cañón del cartucho.

15 Un problema con algunos émbolos resistentes es su susceptibilidad a la compresión local cuando son accionados por un miembro impulsor que se extiende dentro del cañón del cartucho para contactar e impulsar hacia delante dicho émbolo para expulsar el contenido de medicamento del cartucho. Esta compresión puede afectar negativamente a la idoneidad de un émbolo para determinados usos, tal como cuando se necesita un mayor diámetro de émbolo, pero sigue precisándose la administración exacta de pequeñas dosis.

20 Para probar y abordar esta compresión local, se han incorporado elementos rígidos diseñados de diversas formas en algunos émbolos resistentes. Normalmente, el elemento rígido es accionado directamente por el miembro impulsor y se dimensiona y conforma para distribuir carga aplicada sobre una mayor superficie del émbolo resistente. Aunque es útil para distribuir cargas, utilizar un elemento rígido no está exento de deficiencias.

30 Por ejemplo, un elemento rígido puede empujar el émbolo resistente durante el uso para contactar el cañón del cartucho en lugares distintos a donde se desea una junta estanca al fluido. Dicho contacto ocasiona una resistencia de rozamiento para el movimiento del émbolo dentro del cañón que puede, por ejemplo, afectar negativamente a la fuerza de deslizamiento necesaria para forzar el movimiento del émbolo. Sin embargo, reducir el diámetro del elemento rígido, siendo todas las demás cosas iguales, puede disminuir la superficie a través de la cual la fuerza se transmite a la parte del émbolo resistente, disminuyendo así su efectividad de distribución de fuerza. Además, colocar un elemento rígido en la cara de extremo posterior de un émbolo resistente de manera que no se extienda en un hueco de dicho émbolo, y con menos probabilidades de comprimir a lo largo de la periferia radial del elemento rígido una parte del émbolo resistente contra el cañón interior, hace que el conjunto del émbolo sea más largo de lo deseable.

40 De este modo, sería conveniente proporcionar un émbolo de cartucho de medicamento que reduzca las probabilidades de un punto de contacto de sellado no deseado con el cañón del cartucho y superar posiblemente otras deficiencias de la técnica anterior.

45 El documento WO 2007/118908 A1 desvela dispositivos para proporcionar un riesgo reducido de flujo libre desde dispositivos médicos tales como una bomba de infusión. Una medicina que contiene un depósito está provista de un pistón que tiene una parte de junta formada por un material de una primera dureza. El pistón también comprende un miembro central de un material que tiene una dureza mayor que dicha primera dureza, comprendiendo el miembro central uno o más miembros conectores que se adaptan para cooperar con dichos uno o más salientes del miembro de accionamiento lineal. El uno o más miembros conectores se adaptan para ser esencialmente rígidos en la dirección axial mientras siguen siendo resistentes en una dirección radial, formando así una conexión de cierre liberable o ajuste por fricción con el miembro de accionamiento lineal.

50 El documento WO 02/07812 A2 desvela un sistema de inyección que tiene un cuerpo de jeringa que define una cámara de bombeo. Un émbolo de jeringa se coloca en la cámara de bombeo y se adapta para un movimiento recíproco dentro de la cámara de bombeo. El émbolo de jeringa incluye un miembro de captura que se proyecta hacia fuera en una dirección proximal. Un árbol de accionamiento se acopla al émbolo de jeringa y puede moverse a través del cuerpo de jeringa para controlar el movimiento del émbolo de jeringa. El miembro de captura se adapta para flexionarse radialmente hacia fuera cuando lo contacta el árbol de accionamiento para formar un acoplamiento liberable con el árbol de accionamiento cuando el árbol de accionamiento y el miembro de captura están en posición de acoplamiento. Un accionador de liberación se dispone proximal al cuerpo de jeringa, y el miembro de captura libera el árbol de accionamiento en el acoplamiento con el accionador de liberación.

60 El documento WO 2009/036496 A2 desvela un mecanismo conector liberable para una jeringa, incluyendo dicho mecanismo: un pistón que tiene una parte de cabeza con uno o más pasadores que se proyectan radialmente, siendo dicha parte de cabeza giratoria con dichos pasadores alrededor de un eje a lo largo de dicho pistón; un cuerpo de émbolo que tiene un rebaje formado dentro de dicho cuerpo para recibir dicha parte de cabeza, incluyendo dicho rebaje uno o más rebordes que se proyectan hacia dentro para guiar dichos pasadores para girar dicha parte de cabeza respecto a dicho cuerpo; en donde, cuando dicha parte de cabeza se inserta en dicho rebaje, dichos rebordes giran dicha parte de cabeza a una posición de bloqueo donde dicho cuerpo resiste el desacoplamiento de dicho pistón, y

cuando dicha parte de cabeza se inserta más en dicho rebaje, dicha parte de cabeza se libera de dicha posición de bloqueo y gira a una posición de liberación que permite a dicho pistón desacoplarse de dicho cuerpo.

Breve resumen de la invención

De acuerdo con un aspecto de la presente invención se proporciona el émbolo de cartucho de medicamento de la reivindicación 1.

En las reivindicaciones dependientes se indican otros aspectos de la invención.

Una ventaja de la presente invención es que puede proporcionarse un émbolo multipieza con una placa posterior de distribución de fuerza dentro de un hueco proporcionado en la parte posterior de un miembro de junta de émbolo de cartucho y cuya placa posterior se configura para reducir la probabilidad de contacto no deseado entre el miembro de junta y el cañón del cartucho en el que encaja dicho émbolo de forma deslizable.

Breve descripción de los dibujos

Las cuestiones mencionadas y otras ventajas y objetos de esta invención, así como el modo de conseguirlos, se pondrán más de manifiesto, y la propia invención se entenderá mejor, haciendo referencia a la siguiente descripción de realizaciones de la invención interpretada en conjunto con los dibujos adjuntos, en donde:

la Figura 1 es una vista en perspectiva delantera de una primera realización de un émbolo de cartucho de la presente invención;

la Figura 2 es una vista en perspectiva posterior del émbolo de cartucho de la Figura 1;

la Figura 3 es una vista lateral transversal, tomada a lo largo de la línea 3-3 del émbolo de cartucho de la Figura 2;

la Figura 4 es una vista lateral de un miembro de junta que se muestra separado de la otra parte del émbolo de cartucho de la Figura 1;

la Figura 5 es una vista lateral de una placa posterior que se muestra separada de la otra parte del émbolo de cartucho de la Figura 1;

la Figura 6 es una vista posterior de la placa posterior de la Figura 5;

la Figura 7 es una vista delantera de la placa posterior de la Figura 5, y en donde el círculo sobre el que se extienden las puntas exteriores radiales de la placa posterior se muestra en líneas discontinuas; y

la Figura 8 es una vista lateral, en sección transversal parcial, del émbolo de cartucho de las Figuras 1-7 dentro de un cartucho, y en donde un miembro impulsor que se utiliza para acoplar operativamente e impulsar hacia delante el émbolo de cartucho también se muestra de forma abstracta en líneas discontinuas.

Caracteres de referencia correspondientes indican piezas correspondientes a lo largo de las diversas vistas. Aunque los dibujos representan una realización de la presente invención, los dibujos no son necesariamente a escala, y determinadas características pueden exagerarse u omitirse en algunos de los dibujos con el fin de ilustrar y explicar mejor la presente invención.

Descripción detallada de la invención

Con referencia ahora a la Figura 1, se muestra una primera realización de un émbolo de cartucho de medicamento de la presente invención. El émbolo de cartucho de medicamento, generalmente designado 20, se monta a partir de dos piezas. Una primera pieza o miembro de junta, generalmente designado 22, proporciona características de junta con respecto a un cañón del cartucho. Una segunda pieza o placa posterior, generalmente designada 24, sirve para distribuir al miembro de junta fuerza aplicada a la placa posterior mediante un miembro impulsor externo.

El miembro de junta 22 se forma en la realización mostrada a partir de una sola pieza de material resistente o elastomérico. Un material adecuado es caucho de bromobutilo disponible en Datwyler como FM257. El miembro de junta 22 comprende un cuerpo 26 que tiene un extremo anterior 28 y un extremo posterior 30 cada uno de los cuales está orientado transversalmente a la dirección axial en la que se extiende la longitud del cuerpo 26 entre dichos extremos. La cara 29 de extremo anterior 28 es plana, excepto por una serie de protuberancias 34 que sobresalen hacia delante que ayudan a evitar que múltiples émbolos, durante el proceso de fabricación, se queden adheridos. La referencia a hacia delante se refiere a un acuerdo de nomenclatura direccional en el que durante la dosificación de la dosis se considera que el émbolo avanza hacia delante dentro de un cañón del cartucho. La cara de extremo anterior 29 durante el uso está en contacto directo con el contenido de medicamento de un cartucho de medicamento como se muestra en la Figura 8.

La zona central de extremo posterior 30 está rebajada para definir un hueco o cavidad 40 para alojar la placa posterior 24. El hueco 40 está centrado sobre el eje de cuerpo 26 y es simétrico al mismo. Como se muestra en la Figura 4, el hueco 40 está definido por una superficie cilíndrica 42 que está orientada axialmente y una superficie en forma de disco 44 que desciende hacia dentro desde la superficie 42 en un pequeño ángulo, tal como aproximadamente ocho grados, transversal a la dirección axial.

Dado que la realización del émbolo mostrada sujeta la placa posterior al miembro de junta con un ajuste de detención por fricción, la parte central de superficie hueca 44 se forma adicionalmente con una cavidad 46 que es complementaria a la parte de tapón 66 de fijación de la placa posterior 24. El hueco 40 podría formarse naturalmente de forma diferente si, por ejemplo, la placa posterior se fijase de forma distinta en una realización alternativa, tal como con una conexión a rosca. Es más, si se utilizase adhesivo para la fijación en lugar de un ajuste de interconexión, la cavidad 46 podría modificarse o eliminarse por completo.

La superficie cilíndrica 42 es la cara radial hacia dentro de una parte de labio 43 del cuerpo 26 del miembro de junta. Aunque la parte de labio 43 se diseña para ser simétrica de tal modo que la parte de labio 43 tenga el mismo grosor radial en cada punto de su circunferencia, el proceso de fabricación puede ocasionar divergencias en dicho grosor radial. En un proceso de fabricación, múltiples miembros de junta 22 se moldean para proyectarse desde una sola lámina del material de molde y se forman integralmente con el mismo, lámina que se extiende eficazmente desde la parte de labio 43. Los miembros de junta 22 están separados de la única lámina mediante perforaciones que tienen por objeto alinearse axialmente con los miembros de junta, pero, en la práctica, pueden desviarse ligeramente de los mismos, desviación que realiza un labio 43 del miembro de junta 22 individual que no es simétrico con el eje del miembro de junta. Las protuberancias 49 sobre la parte trasera de la parte de labio 43 evitan la adherencia durante la fabricación.

El cuerpo 26 entre los extremos 28 y 30 tiene una periferia generalmente cilíndrica aparte de una pluralidad de nervios 50 de junta que se proyectan radialmente. Cada nervio 50 de junta se extiende alrededor de toda la circunferencia del cuerpo 26 y se orienta transversal a la dirección axial. Cada nervio 50 incluye una superficie de junta 52 radiada en su extensión radial exterior. Como es habitual, los nervios 50 se dimensionan y conforman de tal modo que las superficies de junta 52 presionen contra, en acoplamiento estanco al fluido deslizable con, una superficie interior de un cañón del cartucho en la que el émbolo de cartucho de medicamento se instala para su uso.

Los nervios 50 de junta con sus superficies 52 aparecen como tres en número y en relación axialmente espaciada a lo largo de la longitud del cuerpo, dando lugar a tres anillos de junta diferentes para el émbolo. Un experto en la materia puede seleccionar el número de nervios 50 y las superficies 52 resultantes para proporcionar características de junta adecuadas en vista del diseño general del émbolo. Como resultado, diferentes números de dichos nervios, tal como dos, o como solamente uno, o más de tres, pueden proporcionarse en realizaciones alternativas.

La placa posterior 24 se moldea como una sola pieza a partir de un material más rígido que el material de miembro de junta 22. Un material adecuado es policarbonato con 30 % de fibra de vidrio disponible en Sabic Innovative Plastics como LNP Thermocomp DF006ER. La placa posterior 24 incluye una parte de placa 60 que tiene una cara posterior 62 y una cara anterior 64. Una parte de tapón 66 de sujeción de la placa posterior 24 se proyecta hacia delante desde la zona central de la cara anterior 64. La cara posterior 62, que está orientada transversal a la dirección axial, es la superficie a la que puede aplicar fuerza un miembro impulsor externo para impulsar el émbolo 20 hacia delante dentro del cañón del cartucho de medicamento durante el uso para expulsar medicación. La cara anterior 64, que se conforma complementaria a la inclinación de la superficie 44 del miembro de junta contra la que va a presionarse durante el accionamiento del émbolo, es la superficie que distribuye al miembro de junta 22 la fuerza de expulsión aplicada a la cara de 62 la placa.

La parte de tapón 66 incluye una cabeza 68 agrandada con una punta biselada 70. La parte de tapón 66 puede ajustarse a presión durante la fabricación del conjunto en la cavidad 46 complementaria para sujetar la placa posterior 24 al miembro de junta 22.

La parte de placa 60 de la placa posterior 24 se dimensiona para encajar dentro del hueco 40 para centrarse axialmente sobre el miembro de junta 22. En la realización mostrada, la cara posterior 62 es coplanar con el extremo posterior 30 del cuerpo. En realizaciones alternativas, la placa posterior 24 podría encajar dentro del hueco 40 rebajándose la cara posterior 62 desde el extremo 30, o proyectándose más allá del mismo.

La parte de placa 60 incluye una periferia radial 75 dispuesta transversal a la dirección axial y que tiene forma poligonal. La forma poligonal mostrada tiene un número impar de lados y es equilátera. La periferia radial está formada por siete zonas en vértice 80 curvadas en serie con siete zonas de recorrido 82.

La periferia radial 75 está inscrita en un círculo en que cada zona en vértice 80 tiene un alcance radial dispuesto a lo largo de un círculo común centrado sobre un centro axial indicado en 88. Cuando la placa posterior 24 se monta al miembro de junta 22, el centro 88 descansa sobre el eje del émbolo, y el círculo común, que se muestra en líneas discontinuas en 90 en la Figura 7, está alineado con, y tiene aproximadamente el mismo tamaño que, el círculo definido por la superficie cilíndrica 42 ya que dicha superficie 42 se configura cuando el miembro 26 está ligeramente deformado cuando se inserta en un cañón de la jeringa. Ninguna zona en vértice 80, respecto al círculo 90 común, está en alineación diametral con cualquiera de las otras zonas en vértice 80 debido a que la forma poligonal es equilátera y se forma con un número impar de lados.

Cada zona de recorrido 82 conecta dos zonas en vértice 80 angularmente adyacentes y está dispuesta dentro del círculo 90 común. Cada zona en vértice 80 se forma con una curva radiada, estando el punto de tangencia de la zona

en vértice 80 con el círculo 90 centrado sobre la longitud de la curva. Las zonas de recorrido 82 son rectas a lo largo de sus longitudes y forman una mayoría, tal como aproximadamente el setenta y cinco por ciento, de la longitud real de la periferia radial de la placa. La forma recta y la longitud de conexión de las zonas de recorrido 82 hace que formen segmentos rectos de la periferia radial de la placa posterior que se disponen como una cuerda respecto al círculo 90 común.

En realizaciones alternativas de la placa posterior, pueden emplearse menos, tal como cinco o más, zonas en vértice, pero en cualquier caso se prefiere un número impar de dichas zonas a un número par. Dicha preferencia es un resultado del hecho de que se prefiere tanto una alineación no diametral de las zonas en vértice como una forma poligonal equilátera. Es posible proporcionar una placa posterior con un número par de zonas en vértice, pero proporcionar una alineación no diametral de las zonas en vértice para dicho diseño requiere una forma poligonal no equilátera. Es más, en lugar de curvas radiadas, las zonas en vértice podrían ser alternativamente puntos de intersección de los segmentos de recorrido 82.

El émbolo 20 y sus beneficios se entenderán aún mejor a la vista de la siguiente descripción de su funcionamiento. El émbolo 20 aparece en la Figura 8 como parte de un cartucho de medicamento, generalmente designado 100, que de otro modo tiene un diseño convencional. El émbolo 20 aparece siendo accionado por un miembro impulsor 120. El émbolo 20 también puede utilizarse en cartuchos de un diseño menos convencional.

El cartucho 100 puede instalarse en una variedad de dispositivos conocidos, tales como una pluma de inyección u otro dispositivo de inyección conformado de otro modo. El cartucho de medicamento 100 incluye un cañón 102, tal como fabricado de un material plástico moldeado. El cañón 102 incluye una superficie interior cilíndrica 103 a la que se acoplan las superficies de junta 52 del émbolo 20 de forma estanca al fluido. El hueco 104 interior del cañón 102 delante de la cara anterior 29 del émbolo se llena con medicamento 109 para su dosificación. La abertura en el cuello posterior 106 del cañón 102 está tapada por un tabique 108 asegurado mediante una junta corrugada 110. Una aguja de doble punta mostrada de forma abstracta en 112 perfora el tabique 108 para proporcionar una salida por la que puede expulsarse medicamento 109 cuando el émbolo 20 se impulsa hacia delante, o hacia la izquierda en la realización de la Figura 8. La aguja 112 se suele asociar con un conjunto de aguja que puede montarse de forma extraíble, por ejemplo, a la pluma de inyección con la que se instala el cartucho 10 para su uso.

El émbolo 20 es impulsado de forma deslizante hacia delante dentro del cañón 102 por el miembro impulsor mostrado de forma abstracta en 120 que forma parte del dispositivo de inyección en el que el cartucho 100 se instala para su uso. A medida que el miembro impulsor 120 se hace avanzar hacia la izquierda en la Figura 8 más dentro del cañón interior, el extremo de avance 122 del miembro impulsor empuja contra la superficie posterior 62 de la placa posterior para hacer avanzar el émbolo 20 hacia delante.

La placa posterior 24, dado que su superficie de contacto con el miembro de junta es un área mayor que el área de extremo de avance 122, distribuye la carga sobre un área mayor de la superficie 44 del miembro de junta del émbolo. La gran extensión radial de la placa posterior 24 hace que se aplique fuerza al miembro de junta 26 cerca del diámetro interior del cañón del cartucho para reducir los efectos elastoméricos. El espacio entre los segmentos de recorrido 82 y el círculo 90 proporciona sitio para que partes de labio 43 mayores no simétricas se deformen dentro, lo que hace sea menos probable que la placa 24 rígida comprima el labio 43 contra el cañón interior de un modo que provoque una gran resistencia de rozamiento no deseada a los movimientos del émbolo. Como resultado del diseño de la placa posterior, pueden proporcionarse grandes dimensiones radiales a la periferia de la placa posterior reduciendo al mismo tiempo la probabilidad de un arrastre no deseado.

Aunque esta invención se ha mostrado y descrito con diseños preferidos, puede modificarse la presente invención. Por ejemplo, el miembro de junta del émbolo puede formarse a partir de más de una sola pieza, tal como una parte central con una o más juntas tóricas separadas aseguradas a su alrededor, pero la placa posterior de la presente invención es muy adecuada para miembros resistentes de una pieza. Por lo tanto, esta aplicación tiene por objeto cubrir cualesquiera variaciones, usos o adaptaciones de la invención utilizando sus principios generales. Además, esta aplicación tiene por objeto cubrir las desviaciones de la presente divulgación que entren dentro de la práctica conocida o habitual en la técnica a la que pertenece esta invención.

REIVINDICACIONES

1. Un émbolo de cartucho de medicamento (20) que comprende:

- 5 un miembro de junta (22) formado a partir de un material resistente de una sola pieza, incluyendo dicho miembro de junta un cuerpo (26) con un extremo anterior (28), un extremo posterior (30), y una longitud que se extiende en una dirección axial entre dicho extremo anterior y dicho extremo posterior, en donde a lo largo de dicha longitud del cuerpo dicho miembro de junta incluye al menos una superficie de junta (52) que se extiende alrededor de dicho cuerpo para un acoplamiento deslizable estanco al fluido con una superficie interior de un cañón del cartucho
- 10 en la que el émbolo de cartucho de medicamento se instala para su uso, en donde una zona central de dicho extremo posterior de dicho cuerpo incluye una superficie rebajada (42,44) que define un hueco (40); y
- 15 un miembro de distribución de fuerza (24) sujeto directamente a dicho miembro de junta, dicho miembro de distribución de fuerza formado de un material más rígido que dicho material resistente, dicho miembro de distribución de fuerza conformado de forma complementaria con dicho miembro de junta para distribuir a dicha superficie rebajada una fuerza de expulsión de medicamento que puede aplicarse a dicho miembro de distribución de fuerza mediante un elemento de accionamiento externo para impulsar el émbolo hacia delante, incluyendo dicho miembro de distribución de fuerza una periferia radial exterior dispuesta transversal a la dirección axial y encajada dentro de dicho hueco de cuerpo,
- 20 en donde dicha periferia radial exterior del miembro de distribución de fuerza (24) tiene una pluralidad de zonas en vértice (80) conectadas por zonas de recorrido (82), dichas zonas en vértice dispuestas a lo largo de un círculo (90) común, dichas zonas de recorrido dispuestas dentro de dicho círculo común, en donde cada una de dichas zonas en vértice, respecto al círculo común, no está en alineación diametral con
- 25 ninguna de las otras zonas en vértice.

2. El émbolo de cartucho de medicamento de la reivindicación 1 en donde dichas zonas de recorrido (82) forman una parte mayoritaria de una longitud de dicha periferia radial exterior.

- 30 3. El émbolo de cartucho de medicamento de la reivindicación 1 en donde dicha pluralidad de zonas en vértice (80) consiste en un número impar de zonas en vértice.

4. El émbolo de cartucho de medicamento de la reivindicación 2 en donde dichas zonas de recorrido (82) forman segmentos rectos de dicha periferia radial exterior que se disponen como en una cuerda con respecto al círculo (90) común.
- 35

5. El émbolo de cartucho de medicamento de la reivindicación 1 en donde dicho círculo (90) común está centrado sobre un centro axial (88) del émbolo de cartucho de medicamento (20).

- 40 6. El émbolo de cartucho de medicamento de la reivindicación 1 en donde dicho miembro de distribución de fuerza (24) comprende una parte de placa (60) con una cara posterior (62) coplanar con dicho extremo posterior del cuerpo.

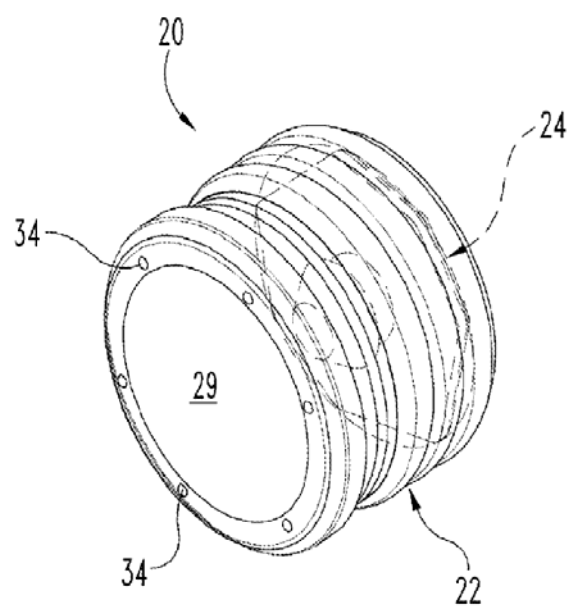


Fig. 1

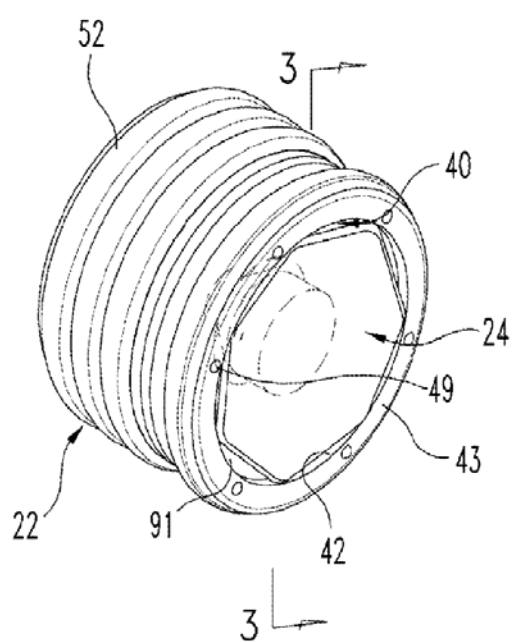


Fig. 2

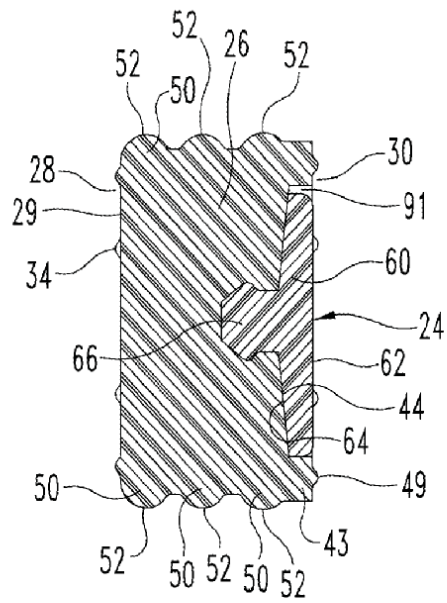


Fig. 3

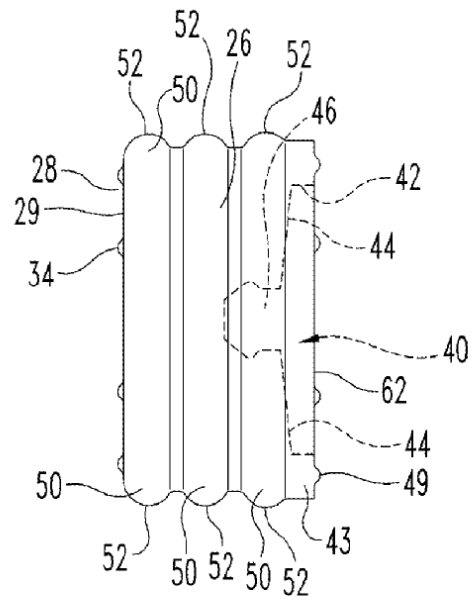


Fig. 4

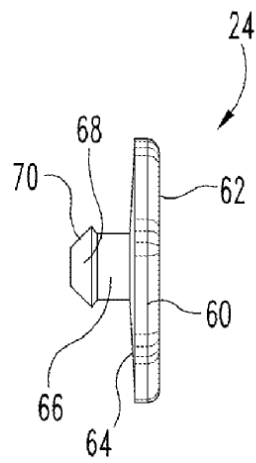
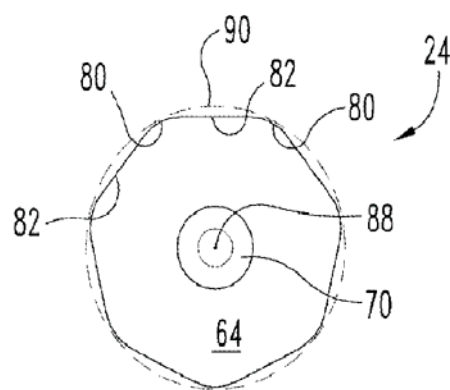
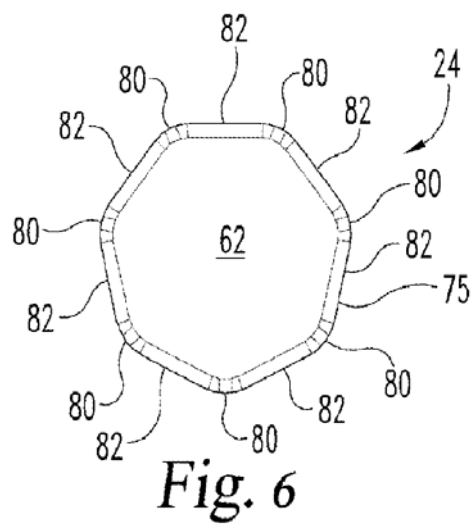


Fig. 5



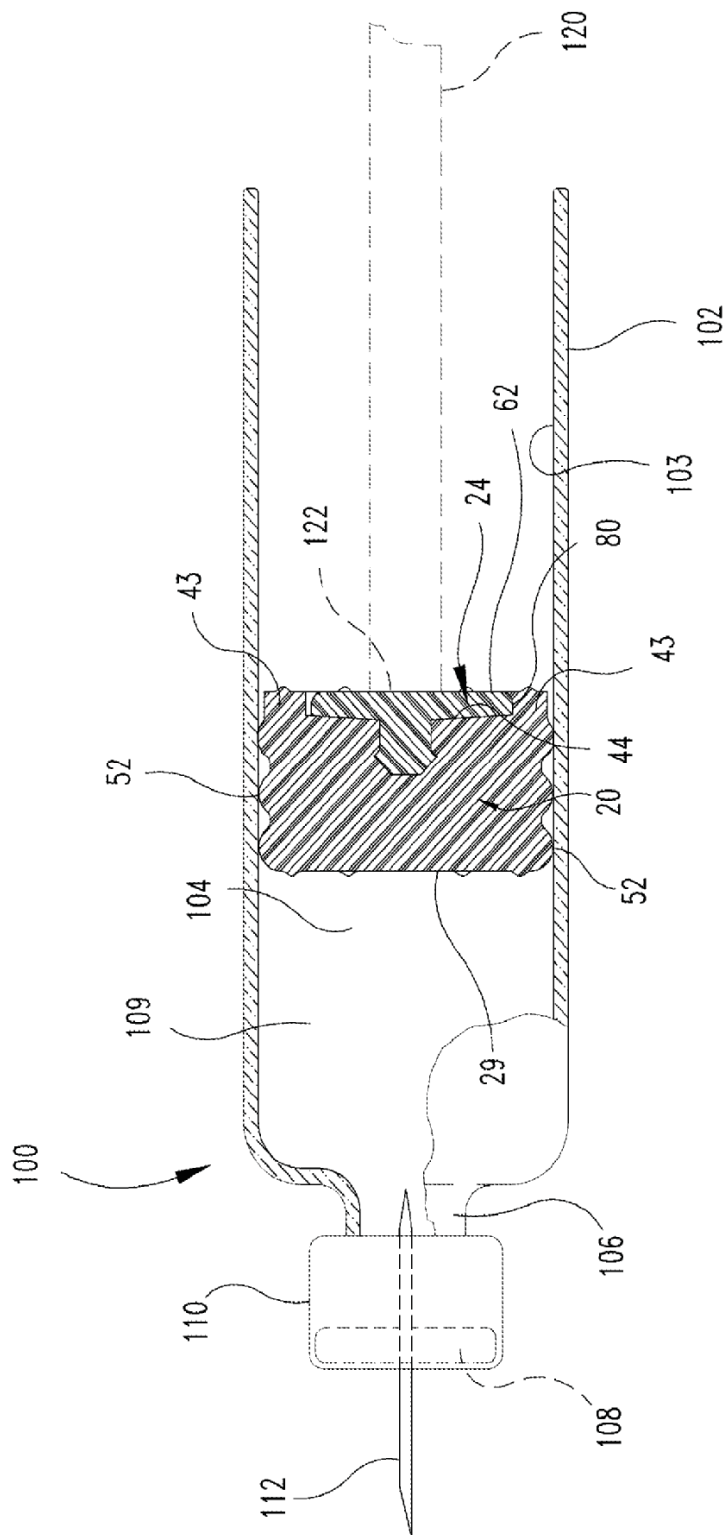


Fig. 8