

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 775 973**

51 Int. Cl.:

**A61M 11/00** (2006.01)  
**A61M 15/08** (2006.01)  
**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61M 5/315** (2006.01)  
**A61K 47/32** (2006.01)  
**B05B 11/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.04.2007 PCT/JP2007/058640**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.07.2017 WO07123207**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.04.2007 E 07742075 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.01.2020 EP 2011467**

54 Título: **Recipiente de fluido y sistema de dispensación de fluido sin aire**

30 Prioridad:

**21.04.2006 JP 2006118192**

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

**28.07.2020**

73 Titular/es:

**TOKO YAKUHIN KOGYO KABUSHIKI KAISHA  
(100.0%)  
14-25 Naniwa-cho Kita-ku Osaka-shi  
Osaka 530-0022, JP**

72 Inventor/es:

**KAMISHITA, TAIZOU**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 775 973 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**

Recipiente de fluido y sistema de dispensación de fluido sin aire

**Campo técnico**

5 La presente invención se refiere a un recipiente de fluido y a un sistema de dispensación de fluido sin aire que usa el mismo.

**Antecedentes de la técnica**

10 Un sistema de dispensación de fluido sin aire se ha utilizado en diversas aplicaciones para dispensar o aplicar fluidos a un sitio de aplicación, que contiene agentes que incluyen productos médicos tales como una formulación nasal, productos casi médicos tales como un tónico para el crecimiento del cabello y productos cosméticos tales como un perfume.

15 Se han propuesto hasta ahora varios sistemas de dispensación de fluido sin aire, por ejemplo, el Documento de Patente 1 describe un recipiente de bomba sin aire que incluye un cuerpo del recipiente para contener fluido y una bomba sin aire. La bomba sin aire está adaptada para presurizar fluido dentro de una cámara de succión al presionar hacia abajo una boquilla, y liberarla en la atmósfera para pulverizar el fluido desde la boquilla, y también está adaptada para aspirar el fluido del cuerpo del recipiente hacia la cámara de succión cuando la boquilla vuelve hacia arriba (véase figura 2 de la misma). El cuerpo del recipiente está provisto de una aleta inferior que está diseñada para moverse de manera deslizante a lo largo de la pared lateral del mismo al recibir la presión atmosférica, y en particular, se mueve hacia arriba con presión negativa en el cuerpo del recipiente a medida que el fluido es aspirado desde el cuerpo del recipiente hacia el interior de la cámara de succión. Por tanto, según el  
20 recipiente de bomba sin aire del Documento de Patente 1, incluso después de que el fluido dentro de la cámara del recipiente se dispense o pulverice, se impide que se introduzca aire en el cuerpo del recipiente. Además, la invención del Documento de Patente 1 se dirige a mejorar la estanqueidad al aire (característica hermética) entre la aleta inferior y la pared interna del cuerpo del recipiente sin aumentar la fricción de deslizamiento, proporcionando brazos inclinados superior e inferior de material flexible con la aleta inferior en la periferia de los mismos que  
25 contacta con la pared interna del cuerpo del recipiente (véase figura 3(A) del mismo).

Otro documento de patente 2 describe un recipiente de tipo bomba con un mecanismo de descarga de contenido que tiene una estructura similar a la del Documento de Patente 1. El recipiente de tipo bomba tiene inconvenientes, es decir, que queda algo de fluido no utilizado en un espacio anular entre el cuerpo del recipiente y la aleta inferior incluso después de completar el uso del usuario, y que una burbuja de aire queda atrapada también en el espacio  
30 anular entre el cuerpo del recipiente y la aleta inferior cuando un fabricante la llena con el fluido. Si la burbuja de aire queda atrapada en el cuerpo del recipiente o en el espacio anular, el usuario debe realizar algunas acciones de bombeo que no son necesarias para la distribución real del fluido para evacuar la burbuja de aire del cuerpo del recipiente y la cámara de succión. De lo contrario, una dosis de fluido puede contener varios volúmenes, lo cual es una desventaja, especialmente cuando se requiere dispensar un volumen constante de fluido tal como productos  
35 médicos. Sin embargo, repetir varias acciones de bombeo típicamente desperdicia el fluido para las dosis reales. Por lo tanto, la invención del Documento de Patente 2 sugiere un miembro de techo de sustitución que tiene una superficie inferior plana provista en el espacio anular del cuerpo del recipiente, para eliminar el fluido no utilizado que permaneció en un espacio anular entre el cuerpo del recipiente y la aleta inferior después de completar el uso, y la burbuja de aire atrapada cuando se llena con el fluido (véase figura 1 del mismo). Se puede encontrar más técnica anterior en los documentos US 5 052 592 A, US 2006/065677 A1 y US 5 000 355 A.

Documento de Patente 1: JPA 2003-212262

Documento de Patente 2: JPA 2006-044710

**Descripción de la invención**

Problemas a resolver por la invención

45 Aunque la provisión del miembro de techo de sustitución según el Documento de Patente 2 puede reducir la burbuja de aire atrapada en el cuerpo del recipiente hasta cierto punto, aún, la burbuja de aire está inevitablemente unida en la superficie inferior plana del miembro de techo de sustitución, lo que requiere las acciones de bombeo no deseadas para evacuar la burbuja de aire atrapada. Por tanto, el miembro de techo de sustitución según el Documento de Patente 2 es un medio insuficiente para evitar que la burbuja de aire se quede atrapada en el cuerpo  
50 del recipiente cuando se llena con el fluido. Por lo tanto, se ha deseado otro cuerpo del recipiente que pueda evacuar la burbuja de aire de una manera fácil y segura incluso si la burbuja de aire queda atrapada dentro del cuerpo del recipiente. Además, cabe señalar que el Documento de Patente 1 simplemente describe la mejora de la aleta inferior deslizante, pero nada sobre la evacuación de la burbuja de aire atrapada.

Medios para resolver los problemas

5 Por lo tanto, uno de los aspectos de la presente invención es proporcionar un recipiente de fluido y un sistema de dispensación de fluido sin aire que usa el mismo, que puede evitar que la pequeña burbuja de aire se una en el cuerpo del recipiente cuando se llena con el fluido. La presente invención se define por un recipiente de fluido según la reivindicación independiente 1 y un recipiente de fluido según la reivindicación independiente 10. Las características opcionales preferidas se mencionan en las reivindicaciones dependientes respectivas.

10 El recipiente de fluido según uno de los aspectos de la presente invención incluye un cuerpo del recipiente que tiene aberturas superior e inferior, y que además tiene un miembro de apoyo y una pared lateral que se extiende entre las aberturas superior e inferior. El recipiente de fluido también incluye un espaciador que se apoya en el miembro de apoyo del cuerpo del recipiente, y una válvula deslizable que se mueve de manera deslizable a lo largo de una superficie interna de la pared lateral del cuerpo del recipiente de una manera herméticamente sellada. La válvula deslizable delimita un espacio de recipiente para contener fluido, junto con la pared lateral del cuerpo del recipiente. Además, se proporciona una cubierta inferior para cubrir a través de la abertura inferior del cuerpo del recipiente. El espaciador y la válvula deslizable incluyen una superficie espaciadora y una superficie de válvula, respectivamente, que se oponen entre sí y están inclinadas en ángulos de inclinación entre 5 y 30 grados con respecto a una superficie horizontal.

15 Preferentemente, la superficie espaciadora y la superficie de válvula tienen configuraciones complementarias entre sí. También, el espaciador puede formarse de manera integral con la pared lateral del cuerpo del recipiente. Además, la superficie espaciadora está formada para ser esencialmente continua con la superficie interna de la pared lateral a través de una superficie curva.

20 El espaciador puede estar hecho de polietileno de baja densidad, y al menos uno del espaciador y la válvula deslizable pueden estar hechos de material elástico. Además, el ángulo de inclinación de la superficie espaciadora con respecto a la superficie horizontal puede establecerse mayor que el ángulo de inclinación de la superficie de válvula con respecto a la superficie horizontal.

25 La cubierta inferior puede incluir una ranura que se extiende a lo largo de una superficie inferior de la misma, la cubierta inferior que tiene un orificio pasante a través del cual un espacio de presurización sellado herméticamente por la pared lateral del cuerpo del recipiente, la válvula deslizable y la cubierta inferior pueden estar en comunicación con el aire ambiente.

Una bomba sin aire puede conectarse herméticamente a la abertura superior del recipiente de fluido.

30 **Ventajas de la invención**

Según uno de los aspectos del sistema de dispensación de fluido sin aire de la presente invención, se evita de manera segura que una pequeña burbuja de aire quede atrapada en el cuerpo del recipiente cuando se llena con el fluido, para dispensar una dosis constante sin requerir acciones de bombeo no deseadas previas al uso real.

**Breve descripción de los dibujos**

35 La figura 1A es una vista en alzado del sistema de dispensación de fluido sin aire según la primera realización de la presente invención, y la figura 1B es una vista en alzado similar a la figura 1A con una tapa retirada.

La figura 2 es una vista en sección transversal en despiece ordenado del sistema de dispensación de fluido sin aire de la figura 1, con el recipiente de fluido desmontado de la bomba sin aire.

La figura 3 es una vista ampliada en sección transversal del recipiente de fluido de la figura 2.

40 La figura 4 es una vista inferior de una cubierta inferior del recipiente de fluido.

Las figuras 5A y 5B son vistas en sección transversal del sistema de dispensación de fluido sin aire de la figura 1, que muestran las condiciones antes y después de dispensar el fluido, respectivamente.

La figura 6 es una vista ampliada en sección transversal de la bomba sin aire de la figura 2.

45 La figura 7 es una vista en sección transversal despiezada de la bomba sin aire, similar a la figura 6, con un alojamiento de la bomba separado de una espita.

La figura 8 es una vista en sección transversal ampliada del recipiente de fluido según la segunda realización de la presente invención.

La figura 9 es una vista en sección transversal ampliada del recipiente de fluido de la Modificación 1.

Las figuras 10A-10E son vista en sección transversal, vista en alzado frontal, vista lateral, vista en alzado posterior y vista en planta superior, respectivamente, del sistema de dispensación de fluido sin aire de la Modificación 2.

5 Las figuras 11A-11E son vista en sección transversal, vista en alzado frontal, vista lateral, vista en alzado posterior y vista en planta superior, respectivamente, de otro sistema de dispensación de fluido sin aire de la Modificación 2.

La figura 12 es un gráfico que muestra la relación entre el peso del fluido (viscosidad: 1000mPa·s) pulverizado por cada acción de bombeo y el número de acciones de bombeo.

10 La figura 13 es un gráfico que muestra la relación entre el peso del fluido (viscosidad: 2000mPa·s) pulverizado por cada acción de bombeo y el número de acciones de bombeo.

La figura 14 es un gráfico que muestra la relación entre el peso del fluido (viscosidad: 3600mPa·s) pulverizado por cada acción de bombeo y el número de acciones de bombeo.

Las figuras 15A-15G ilustran el sistema de dispensación de fluido sin aire utilizado para pulverizar el fluido dentro de la nariz en varios ángulos de pulverización.

15 La figura 16 es un gráfico que muestra la relación entre el peso del fluido pulverizado por cada acción de bombeo en el ángulo de pulverización de 45 grados y el número de acciones de bombeo.

La figura 17 es un gráfico que muestra la relación entre el peso del fluido pulverizado por cada acción de bombeo en el ángulo de pulverización de 65 grados y el número de acciones de bombeo.

20 La figura 18 es un gráfico que muestra la relación entre el peso del fluido pulverizado por cada acción de bombeo en el ángulo de pulverización de 90 grados y el número de acciones de bombeo.

#### Breve descripción de los números de referencia

1: sistema de dispensación de fluido sin aire, 2: recipiente de fluido, 3: bomba sin aire, 4: tapa, 5: rosca externa, 6: rosca interna, 10: cuerpo del recipiente, 11: abertura superior, 12: abertura inferior, 13, 13': miembro de apoyo, 14: pared lateral, 15: superficie interna, 16: superficie externa, 18: espacio de recipiente, 19: superficie curva, 20: cubierta inferior, 22: ranura, 24: orificio pasante, 26: espacio de presurización, 30: espaciador anular, 32: superficie espaciadora, 32': superficie de apoyo, 40: válvula deslizante, 42: superficie de válvula, 50: alojamiento de la bomba, 70: espita, 51: cilindro, 52: pestaña del cilindro, 53: junta, 54: pistón, 55: perforación vertical, 56: perforación horizontal, 57: tope anular, 58: válvula de sellado anular, 59: porción inferior de diámetro reducido, 60: entrada de succión, 61: válvula de bola, 62: muelle helicoidal, 63: cámara de succión, 64: hendidura anular, 65: extremo superior, 70: espita, 71: pared interior, 72: vástago sólido, 73: canal pasante, 74: salida de pulverización, 75: boquilla, 76: pestaña anular, 77: muro de guía tubular, 78: extremo inferior.

#### Mejor modo para llevar a cabo la invención

35 Haciendo referencia a los dibujos adjuntos, a continuación se describirán realizaciones de un recipiente de fluido y un sistema de dispensación de fluido sin aire que usa el mismo según la presente invención. En la siguiente descripción, los términos direccionales como "superior", "inferior", "horizontal" y "vertical" se utilizan convenientemente para una mejor comprensión. Además, los componentes similares se indican con signos de referencia similares en los dibujos adjuntos.

[Primera realización]

40 En referencia a las figuras 1-7, se describirá en la presente memoria una primera realización del sistema de dispensación de fluido sin aire según la presente invención. La figura 1A es una vista en alzado del sistema de dispensación de fluido sin aire 1 de la primera realización, y la figura 1B es una vista en alzado similar a la figura 1A, con una tapa retirada. El sistema 1 de dispensación de fluido sin aire de la primera realización incluye, en general, un recipiente 2 de fluido, una bomba 3 sin aire, y la tapa 4 que encapsula el recipiente 2 de fluido. Como se describió anteriormente, la figura 1A muestra el sistema 1 con la tapa 4 mientras no se usa, y la figura 1B muestra el sistema 1 sin la tapa 4, que está listo para usar. La tapa 4 tiene una superficie interior con una muesca (no mostrada), y el recipiente 2 de fluido tiene una superficie exterior con un saliente que se ajusta a presión dentro de la muesca para que la tapa 4 se una de manera desmontable con el recipiente 2 de fluido.

50 La figura 2 es una vista en sección transversal despiezada del sistema 1 de dispensación de fluido sin aire, con el recipiente 2 de fluido desmontado de la bomba 3 sin aire. La conexión de sellado entre el recipiente 2 de fluido y la bomba 3 sin aire se puede lograr mediante el acoplamiento de una rosca 5 externa del recipiente 2 de fluido con una rosca 6 interna de la bomba 3 sin aire.

- 5 El recipiente 2 de fluido se describe adicionalmente en la presente memoria con referencia a la figura 3, que muestra una vista en sección transversal ampliada del mismo. El recipiente 2 de fluido generalmente incluye un cuerpo 10 del recipiente hueco que tiene aberturas 11, 12 superior e inferior, una cubierta 20 inferior que cubre a través de la abertura 12 inferior del cuerpo 10 del recipiente. El cuerpo 10 del recipiente tiene un miembro 13 de apoyo y una pared 14 lateral, y la cubierta 20 inferior está adaptada para acoplarse con una superficie exterior de la pared 14 lateral. El cuerpo 10 del recipiente y la cubierta 20 inferior de la presente realización tienen una forma esencialmente circular cuando se observa desde la parte superior, se puede adaptar cualquier otra forma tal como una forma poligonal.
- 10 El recipiente 2 de fluido incluye además un espaciador 30 anular que se inserta desde la abertura 12 inferior hasta apoyarse en el miembro 13 de apoyo dentro del cuerpo 10 del recipiente, y una válvula 40 deslizable que se inserta desde la abertura 12 inferior y se mueve de manera deslizante a lo largo de una superficie 15 interna de la pared 14 lateral de una manera herméticamente sellada. Por tanto, como se ilustra en la figura 3, un espacio 18 del recipiente para contener el fluido se delimita entre una superficie 32 espaciadora del espaciador 30 anular, una superficie 42 de válvula de la válvula 40 deslizable opuesta a la misma, y la superficie 15 interna de la pared 14 lateral.
- 15 Por otra parte, como se muestra en la vista inferior de la figura 4, la cubierta 20 inferior incluye al menos una ranura o porción 22 hundida que tiene al menos uno, preferiblemente una pluralidad de orificios 24 pasantes que se extienden verticalmente a través de la cubierta inferior. Por tanto, el cuerpo 10 del recipiente incluye un espacio 26 de presurización delimitado por la pared 14 lateral, la cubierta 20 inferior y la válvula 40 deslizable, que están en comunicación con el aire ambiente.
- 20 Como se describirá en detalle de aquí en adelante, cuando la bomba 3 sin aire está conectada herméticamente con la abertura 11 superior del recipiente 2 de fluido para aspirar el fluido contenido dentro del espacio 18 del recipiente del cuerpo 10 del recipiente, debido a que no se introduce aire dentro del cuerpo 10 del recipiente, el espacio 18 del recipiente recibe una presión negativa. Por otro lado, dado que el espacio 26 de presurización se mantiene a presión atmosférica a través del orificio 24 pasante, la válvula 40 deslizable en el espacio 18 del recipiente es empujada hacia arriba por la presión atmosférica en el espacio 26 de presurización. Por lo tanto, la válvula 40 deslizable del recipiente 2 de fluido se mueve hacia arriba desde una posición no usada mostrada en la figura 5A, gradualmente en respuesta a la cantidad de fluido aspirado por la bomba 3 sin aire, y cuando el fluido se dispensa completamente desde el espacio 18 del recipiente, la superficie 42 de válvula contacta estrechamente contra la superficie 32 espaciadora como se muestra en la figura 5B.
- 25 Según el recipiente 2 de fluido de la presente invención, como se ilustra en la vista en sección transversal de la figura 3, la superficie 32 espaciadora del espaciador 30 anular y la superficie 42 de válvula de la válvula 40 deslizable están inclinadas en ángulos de inclinación de  $\theta_1$ ,  $\theta_2$ , respectivamente, en relación con la superficie horizontal. Incluso si la burbuja de aire queda atrapada y unida en la superficie 32 espaciadora del espaciador 30 anular cuando el recipiente 2 de fluido se llena con el fluido en el fabricante del sistema de dispensación de fluido sin aire, las superficies inclinadas facilitan que la burbuja de aire atrapada en la superficie 32 espaciadora sea evacuada fácilmente desde la abertura 11 superior del recipiente 2 de fluido a lo largo de la superficie 32 espaciadora inclinada. Los ángulos de inclinación  $\theta_1$  de la superficie 32 espaciadora se establecen en un intervalo entre 5 y 30 grados, y preferiblemente entre 15 y 25 grados para evacuar de forma segura la burbuja de aire posiblemente atrapada al llenar el recipiente 2 de fluido con el fluido. Por lo tanto, según la presente invención, el ángulo de inclinación  $\theta_1$  de la superficie 32 espaciadora está diseñado en el intervalo dado anteriormente para evitar con seguridad que la pequeña burbuja de aire ingrese y quede atrapada en el cuerpo 10 del recipiente, eliminando así las acciones de bombeo no deseadas antes del uso del sistema de dispensación de fluido sin aire.
- 30 Más preferiblemente, los ángulos de inclinación de  $\theta_1$ ,  $\theta_2$  de la superficie 32 espaciadora y la superficie 42 de válvula están diseñados como esencialmente iguales ( $\theta_1 = \theta_2$ ) para tener configuraciones complementarias, de modo que se toquen entre sí como se muestra en la figura 5B, después de completar el uso del sistema de dispensación de fluido sin aire. Esto minimiza la cantidad de fluido inutilizable que permanece en el espacio 18 del recipiente pero que no puede dispensarse incluso al finalizar el uso.
- 35 Cabe señalar que los componentes del recipiente 2 de fluido pueden estar formados por cualquier material, como es evidente para un experto en la técnica. Aunque no están limitados al mismo, preferiblemente, el cuerpo 10 del recipiente, la cubierta 20 inferior y la válvula 40 deslizable pueden estar formados de material de resina tal como polipropileno y el espaciador 30 anular puede estar hecho de polietileno de baja densidad. Cuando está formado por dichos materiales, el espaciador 30 anular puede fijarse con el miembro 13 de apoyo del cuerpo 10 del recipiente de una manera estrecha (bien sellada).
- 40 Además, los ángulos de inclinación de  $\theta_1$ ,  $\theta_2$  de la superficie 32 espaciadora y la superficie 42 de válvula no siempre son iguales, sino que están diseñados para que sean diferentes entre sí. Por ejemplo, en el caso donde la válvula 40 deslizable esté hecha de material elástico como elastómero, el ángulo de inclinación de  $\theta_1$  de la superficie 32 espaciadora puede establecerse mayor que el ángulo de inclinación de  $\theta_2$  de la superficie 42 de válvula, de modo que la zona de contacto entre la superficie 32 espaciadora y la superficie 42 de válvula se expande desde el área periférica al área central a medida que la válvula deslizable se mueve hacia arriba. Esto permite que el fluido en el
- 45
- 50
- 55

espacio 18 del recipiente sea comprimido hacia el área central justo antes de completar el uso, por lo tanto, se dispensa completamente el fluido en el espacio 18 del recipiente sin dejar fluido inutilizable en el mismo.

5 A continuación, haciendo referencia a las figuras 6 y 7, se describirán en la presente memoria la estructura y el funcionamiento de la bomba 3 sin aire. La figura 6 es una vista en sección transversal ampliada de la bomba 3 sin aire, y la figura 7 es una vista en sección transversal despiezada de la misma, similar a la figura 6, con un alojamiento 50 de la bomba separado de una espita 70.

10 Dentro del alojamiento 50 de la bomba, se proporciona un cilindro 51 que se extiende verticalmente que tiene una pestaña 52 del cilindro que se extiende horizontalmente con una junta 53 sobre la misma. El alojamiento 50 de la bomba tiene la rosca 6 interna, y como se indicó anteriormente, el acoplamiento de una rosca 5 externa del recipiente 2 de fluido con la rosca 6 interna produce una conexión hermética de sellado entre el alojamiento 50 de la bomba y el recipiente 2 de fluido.

15 Dentro del alojamiento 50 de la bomba también se proporciona un pistón 54 que se puede mover verticalmente. El pistón 54 incluye una perforación 55 vertical que se extiende a lo largo de un eje central y una perforación 56 horizontal que se extiende a través y en comunicación con la perforación 55 vertical. Un tope 57 anular hecho de material elástico tal como caucho se proporciona alrededor de una porción de pequeño diámetro del pistón 54 que tiene un diámetro reducido en una dirección horizontal. También dentro del cilindro 51, se proporciona una válvula 58 de sellado anular que puede deslizarse a lo largo de la superficie interior del cilindro 51 para acoplarse con el tope 57 anular. El cilindro 51 incluye además una entrada 60 de succión para aspirar el fluido del cuerpo 10 del recipiente a través de una porción 59 inferior de diámetro reducido. Una válvula 61 de bola está dispuesta adyacente a la porción 59 de diámetro reducido, y se proporciona un muelle 62 helicoidal mostrado por una línea de dos puntos en la figura 7 entre la válvula 61 de bola y el pistón 54. Por tanto, una cámara 63 de succión para recibir el fluido se delimita entre la válvula 61 de bola, el cilindro 51 (la superficie interior del mismo) y el pistón 54 y la válvula 58 de sellado anular.

25 Por otra parte, la espita 70 incluye una pared 71 interna que se extiende verticalmente, y un vástago 72 sólido espaciado de y que se extiende a través de la pared 71 interna. Por tanto, se delimita un canal 73 pasante entre la pared 71 interna de la espita 70 y el vástago 72 sólido, que se extiende verticalmente a través del mismo. Además, la espita 70 tiene una boquilla 75 que funciona como una salida 74 de pulverización asegurada en la punta de la misma. Además, la espita 70 incluye una pestaña 76 anular que se extiende horizontalmente y una pared 77 de guía tubular que se extiende verticalmente desde la misma.

30 En funcionamiento de la bomba 3 sin aire, cuando un usuario presiona la pestaña 76 anular de la espita 70, la pared 77 de guía tubular es guiada dentro de una hendidura 64 anular del alojamiento 50 de la bomba y el extremo 78 inferior de la espita 70 contacta con un extremo 65 superior del pistón 54, empujando así el pistón 54 hacia abajo (véase figura 7). Con el pistón 54 hundido, el tope 57 anular se hunde, a través de lo cual la válvula 58 de sellado anular también se desliza hacia abajo. Esto delimita un pequeño espacio entre la superficie interna de la válvula 58 de sellado anular y la superficie externa del pistón 54. Un hundimiento adicional del pistón 54 presuriza el fluido recibido en la cámara 63 de succión, y una cantidad determinada de fluido en respuesta al hundimiento del pistón 54 se ve obligada a desplazarse desde la cámara 63 de succión por medio del espacio entre la válvula 58 de sellado anular y el pistón 54 a través de los orificios 56,55 horizontales y verticales y el canal 73 pasante hasta la boquilla 75, siendo por lo tanto pulverizado desde la salida 74 de pulverización.

40 Cuando el usuario suelta la pestaña 76 anular, el muelle 62 helicoidal en el cilindro 51 presiona para mover el pistón 54 hacia arriba por su elasticidad. Esto cierra el espacio entre la superficie interna de la válvula 58 de sellado anular y la superficie externa del pistón 54, y también libera la válvula 61 de bola para formar un espacio entre la válvula 61 de bola y el cilindro 51 (su superficie interna), permitiendo que el fluido sea aspirado a través de este espacio al interior de la cámara 63 de succión. Como se mencionó anteriormente, a medida que el pistón 54 se eleva, el espacio entre la válvula 58 de sellado anular y el pistón 54 se cierra, de modo que no se introduce aire en la cámara 63 de succión desde el exterior. Por lo tanto, según la presente bomba 3 sin aire, no se introduce ninguna burbuja de aire en la cámara 63 de succión y el espacio 18 del recipiente, minimizando así la variación de la dosificación del fluido.

50 Al presionar la bomba 3 sin aire, el usuario típicamente empuja hacia abajo la pestaña 76 anular de la espita 70 con su dedo índice y dedo medio mientras sostiene la cubierta 20 inferior con su pulgar. Dado que los orificios 24 pasantes de la cubierta 20 inferior para la comunicación del espacio 26 de presurización con el aire ambiente se proporcionan dentro de la ranura o la porción 22 hundida, es posible de manera ventajosa evitar el bloqueo de los orificios 24 pasantes por el pulgar del usuario. Por lo tanto, según el recipiente 2 de fluido de la presente invención, el espacio 26 de presurización siempre se puede mantener a la presión atmosférica de modo que la válvula 40 deslizable se deslice en respuesta positiva a la cantidad de fluido en el espacio 18 del recipiente, evitando así de manera segura la introducción de la burbuja de aire en la cámara 63 de succión de la bomba 3 sin aire.

[Segunda realización]

Haciendo referencia a las figuras 8-11, se describirá en la presente memoria una segunda realización del sistema de dispensación de fluido sin aire según la presente invención. Dado que el sistema de dispensación de fluido sin aire de la segunda realización es similar al de la primera realización, excepto la estructura del recipiente 2 de fluido, se eliminará una descripción duplicada.

En el recipiente 2 de fluido de la primera realización, el miembro 13 de apoyo del cuerpo 10 del recipiente y el espaciador 30 anular están diseñados como componentes separados. Por otro lado, en el recipiente 2 de fluido de la segunda realización, como se ilustra en la figura 8, el espaciador anular está formado de manera integral con el miembro de apoyo del cuerpo 10 del recipiente y una superficie 32' de apoyo del apoyo 13' opuesta a la superficie de válvula de la válvula 40 deslizable está inclinada en el ángulo de inclinación de  $\theta_1$  con respecto a la superficie horizontal. Por lo tanto, según el recipiente 2 de fluido de la segunda realización, el coste de fabricación puede reducirse disminuyendo el número de componentes mientras que se obtienen las mismas ventajas que la primera realización.

[Modificación 1]

El recipiente 2 de fluido de la segunda realización puede modificarse de modo que la superficie 32' de apoyo se forme para ser esencialmente continua con la superficie 15 interna de la pared 14 lateral a través de una superficie 19 curva. Esta disposición seguramente evita que la pequeña burbuja de aire quede atrapada en una zona discontinua entre la superficie 32' de apoyo y la pared 14 lateral mientras se llena con el fluido. De manera similar, el recipiente 2 de fluido de la primera realización puede modificarse de modo que la superficie curva continua se proporcione entre la superficie 15 interna de la pared 14 lateral y la superficie 32 espaciadora del espaciador 30, eliminando cualquier superficie escalonada o discontinua entre ellas, para la evacuación de la burbuja de aire atrapada.

[Modificación 2]

El sistema de dispensación de fluido sin aire de la primera y segunda realizaciones se describió anteriormente como que pulveriza el fluido hacia arriba desde la boquilla 75 provista en la punta de la espita 70, lo que no está limitado a esto. La salida 74 de pulverización de la boquilla 75 puede dirigirse horizontalmente como se muestra en las figuras 10 y 11, y hacerse funcionar para pulverizar el fluido en la dirección horizontal también presionando la espita 70. Esto amplía aún más el alcance de las aplicaciones del sistema de dispensación de fluido sin aire según la presente invención.

[Experimento 1]

Con los siguientes experimentos, las ventajas de las presentes invenciones se describirán en la presente memoria en detalle. Si bien se puede aplicar cualquier fluido a la presente invención, por ejemplo, se prepararon tres tipos de agentes mucoadhesivos de tipo gel, que tienen una viscosidad diferente entre sí, tales como los utilizados para unas gotas nasales, como se enumeran a continuación. La viscosidad de los mismos se midió por medio de un viscosímetro tipo C a 20 grados centígrados. Cabe señalar que esos fluidos no contienen ningún producto farmacéuticamente activo.

[Tabla 1]

<b>Ingredientes del fluido 1, 2, 3</b>			
Ingrediente	Fluido 1 (1000m Pa·s)	Fluido 2 (2000m Pa·s)	Fluido 3 (3600m Pa·s)
polímero de carboxivinilo	0,42	0,53	0,56
L-arginina	0,74	0,95	1,00
edetato de sodio	0,05	0,05	0,05
polisorbato 80	0,10	0,10	0,10
glicerina concentrada	1,00	1,00	1,00
cloruro de sodio	0,50	0,50	0,50
agua purificada	97,19	96,87	96,79
Total	100%	100%	100%

Además, se prepararon tres sistemas de dispensación de fluido sin aire que pueden pulverizar 100 mg del fluido con una sola acción de bombeo, es decir, según la presente invención (denominada simplemente "Invención") y según la técnica convencional (denominada simplemente como "Comparación 1" y "Comparación 2"). Esos sistemas de dispensación de fluido sin aire se llenaron con cinco (5) gramos de cada uno de los Fluidos 1, 2, 3, individualmente para los siguientes experimentos.

La Invención, la Comparación 1 y la Comparación 2 se llenaron con Fluido 1 (viscosidad: 1000mPa · s), y el peso del fluido (mg) pulverizado por cada acción de bombeo se representó según el número de acciones de bombeo, para obtener así el gráfico de la figura 12. Como se ilustra claramente en este gráfico, el sistema de dispensación de la Invención fue capaz de suministrar de manera continua la dosis predeterminada o esperada (denominada "dosis preestablecida D", que se estableció como 100 mg en los experimentos) justo antes de que todo del fluido fuera dispensado. Por el contrario, los sistemas de dispensación de la Comparación 1 y la Comparación 2 dispensaron el fluido por debajo de la dosis preestablecida, por tanto, no pudieron pulverizar la dosis preestablecida del fluido después de treinta (30) a cuarenta (40) acciones de bombeo.

De manera similar, los sistemas de dispensación de la Invención, Comparación 1 y Comparación 2 también se llenaron con Fluido 2 (viscosidad: 2000mPa · s) y Fluido 3 (viscosidad: 3600mPa · s), y el peso del fluido (mg) pulverizado por cada acción de bombeo se representó según el número de acciones de bombeo, para obtener así los gráficos de las figuras 13 y 14, respectivamente. Como se muestra claramente en estos gráficos, a pesar de la variación de la viscosidad del fluido, el sistema de dispensación de la Invención pudo pulverizar de manera continua la dosis preestablecida justo antes de que se dispensara todo el fluido, sin embargo, los sistemas de dispensación de la Comparación 1 y 2 no fueron capaces de pulverizar la dosificación preestablecida del fluido aunque quedase una cantidad suficiente de fluido en el recipiente de fluido. Por lo tanto, el sistema de dispensación de la Invención es mucho más ventajoso que los de la Comparación 1 y la Comparación 2 al dispensar el fluido pulverizado de una manera esperada y estable.

A continuación, se realizaron otros experimentos de comparación para los sistemas de dispensación de la Invención, Comparación 1 y Comparación 2, con respecto a la cantidad de fluido que se puede usar por completo y la estabilidad del suministro de fluido. En primer lugar, algunos valores particulares se definen de la siguiente manera:

$W_0$ : Peso del fluido inicialmente llenado en cada sistema de dispensación (que es 5 gramos en este experimento);

$W_E$ : Peso del fluido que permaneció en cada sistema de dispensación al finalizar el uso (unidad: gramo);

$D_{DENTRO}$ : Dosificación única cuando entra dentro de un intervalo de la dosis preestablecida más/menos 10% (que está entre 90-110 mg en este experimento);

$D_{FUERA}$ : Dosificación única cuando no entra dentro de un intervalo de la dosis preestablecida más/menos 10% (que es inferior a 90 mg o superior a 110 mg en este experimento);

$\Sigma D_{DENTRO}$ : Dosis totales de  $D_{DENTRO}$  dispensadas por todas las acciones de bombeo; y

$\Sigma D_{FUERA}$ : Dosis totales de  $D_{FUERA}$  dispensadas por todas las acciones de bombeo.

Cuando se define como anteriormente, la Relación Restante de Fluido, la Relación de Dispensación Dentro de la Dosificación Preestablecida y la Relación de Dispensación Más Allá de la Dosificación Preestablecida se pueden definir de la siguiente manera:

$$\text{Relación Restante de Fluido (\%)} = W_E / W_0 \times 100;$$

$$\text{Dispensación Dentro de la Dosificación Preestablecida (\%)} = \Sigma D_{DENTRO} / W_0 \times 100;$$

y

$$\text{Dispensación Más Allá de la Dosificación Preestablecida (\%)} = \Sigma D_{FUERA} / W_0 \times 100.$$

Por lo tanto, el número de dosis que entra dentro de la dosis preestablecida más/menos 10% (que está entre 90-110 mg en este experimento) por acción de bombeo único se denomina "Número de Dispensación Dentro de la Dosis Preestablecida".

Según la definición anterior, como la relación de fluido restante es menor, se puede dispensar más cantidad de fluido sin desperdiciarlo. Además, es preferible que las dosis preestablecidas se puedan dispensar de manera estable con una mayor Relación de Dispensación Dentro de la Dosificación Preestablecida, una Relación de Dispensación Más

Allá de la Dosificación Preestablecida más baja y un mayor Número de Dispensación Dentro de la Dosificación Preestablecida. Con datos para representar los gráficos de las figuras 12-14, la Relación Restante de Fluido, la Relación de Dispensación Dentro de la Dosificación Preestablecida, la Relación de Dispensación Más Allá de la Dosificación Preestablecida y el Número de Dispensación Dentro de la Dosificación Preestablecida se calcularon como se enumera a continuación.

5

[Tabla 2]

Comparación de la Relación Restante de Fluido y otros para viscosidad variable del fluido					
	Fluido (viscosidad)	Relación Restante de Fluido (%)	Relación de Dispensación Dentro de la Dosificación Preestablecida (%)	Relación de Dispensación Más Allá de la Dosificación Preestablecida (%)	Número de Dispensación Dentro de la Dosificación Preestablecida
Invención	Fluido 1 (1000mPa·s)	7,1	87,8	5,1	44
	Fluido 2 (2000mPa·s)	7,2	87,6	5,2	44
	Fluido 3 (3600mPa·s)	7,3	87,7	5,0	44
Comparación 1	Fluido 1 (1000mPa·s)	24,4	65,4	10,2	33
	Fluido 2 (2000mPa·s)	27,7	61,0	11,3	31
	Fluido 3 (3600mPa·s)	31,3	54,7	14,0	28
Comparación 2	Fluido 1 (1000mPa·s)	28,5	55,1	16,4	28
	Fluido 2 (2000mPa·s)	32,8	47,2	20,0	24
	Fluido 3 (3600mPa·s)	38,6	39,2	22,2	20

Como se indica claramente en la Tabla 2, la Relación Restante de Fluido de la Invención es considerablemente menor que la de la Comparación 1 y la Comparación 2, por tanto, el sistema de dispensación de la Invención puede dispensar de manera efectiva casi todo el fluido. Además, la Relación Restante de Fluido de la Invención es independiente de la viscosidad del fluido con respecto a las de la Comparación 1 y la Comparación 2. Por lo tanto, el sistema de dispensación de la Invención puede ser aplicable para dispensar cualquier fluido que tenga una amplia variedad de viscosidad. Además, según el sistema de dispensación de la Invención, la Relación de Dispensación Dentro de la Dosificación Preestablecida es excelente (más del 87%, independientemente de la viscosidad del fluido), la Relación de Dispensación Más Allá de la Dosificación Preestablecida es baja, y el Número de Dispensación Dentro de la Dosificación Preestablecida es destacable, con respecto a los de la Comparación 1 y la Comparación 2. Por lo tanto, el sistema de dispensación de la Invención puede dispensar la dosificación preestablecida esperada del fluido de una manera bastante estable.

10

15

20

A continuación, se realizaron experimentos de comparación adicionales para los sistemas de dispensación de la Invención, Comparación 1 y Comparación 2, con respecto a la cantidad de fluido que se puede usar por completo y como de estable se puede dispensar el fluido, cuando el fluido se pulveriza en la nariz en varios ángulos de pulverización como se ilustra en la figura 15. En particular, después de que el Fluido 2 (viscosidad: 2000mPa · s) se llena en los sistemas de dispensación de la Invención, Comparación 1 y Comparación 2, el peso del fluido (mg) pulverizado por cada acción de bombeo en el ángulo de pulverización de 45 grados que se muestra en la figura 15

se representó según el número de acciones de bombeo, para obtener así el gráfico de la figura 16. Como se ilustra claramente en este gráfico, el sistema de dispensación de la Invención pudo dispensar de manera continua la dosis preestablecida justo antes de que se dispensase todo el fluido. Por el contrario, los sistemas de dispensación de la Comparación 1 y 2 dispensaron el fluido por debajo de la dosis preestablecida después de veinte (20) a treinta (30) acciones de bombeo, por tanto, no fueron capaces de pulverizar la dosis preestablecida del fluido sobre el total de las acciones de bombeo. De manera similar, el peso del fluido (mg) pulverizado en el ángulo de pulverización de 65 grados y 90 grados se representó según el número de acciones de bombeo, para obtener así los gráficos de las figuras 17 y 18, respectivamente. Como se ilustra claramente en esos gráficos, a pesar de la variación de los ángulos de pulverización del fluido, el sistema de dispensación de la Invención fue capaz de suministrar de manera continua la dosis preestablecida justo antes de que dispensara todo el fluido, sin embargo, los sistemas de dispensación de la Comparación 1 y 2 no fueron capaces de pulverizar la dosis preestablecida del fluido a pesar de que quedara una cantidad suficiente de fluido en el recipiente de fluido. Con los resultados anteriores, el sistema de dispensación de la Invención tiene características mucho más destacables que las de la Comparación 1 y la Comparación 2 para dispensar el fluido pulverizado de una manera esperada y estable.

Además, cuando los sistemas de dispensación de la Invención, Comparación 1 y Comparación 2, se usaron para pulverizar el Fluido 2 en la nariz a 0, 45, 65, 90 grados, se realizaron algunas mediciones por cada acción de bombeo para la Relación Restante de Fluido, Relación de Dispensación Dentro de la Dosificación Preestablecida, Relación de Dispensación Más Allá de la Dosificación Preestablecida y Número de Dispensación Dentro de la Dosificación Preestablecida, como se enumera a continuación.

Tabla 3

Comparación de la Relación Restante de Fluido y otros para ángulos de pulverización variables					
	Ángulos de Pulverización	Relación de Dispensación Dentro de la Dosificación Preestablecida (%)	Relación de Dispensación Más Allá de la Dosificación Preestablecida (%)	Número de Dispensación Dentro de la Dosificación Preestablecida (%)	Relación de Dispensación Dentro de la Dosificación Preestablecida
Invención	0°	7,2	87,6	5,2	44
	45°	7,1	87,7	5,2	44
	65°	7,1	87,4	5,5	44
	90°	7,1	87,8	5,1	44
	180°	7,1	87,7	5,2	44
Comparación 1	0°	27,7	61,0	11,3	31
	45°	35,7	48,5	15,8	25
	65°	60,7	9,4	29,9	5
	90°	70,7	0,0	29,3	0
Comparación 2	0°	32,8	47,2	20,0	24
	45°	40,3	34,3	25,4	18
	65°	72,8	0,0	27,2	0
	90°	81,4	0,0	18,6	0

Como se aprecia claramente en la Tabla 3, según el sistema de dispensación de la Invención, independientemente de los ángulos de pulverización, la Relación de Fluido Restante es bastante baja, la Relación de Distribución Dentro de la Dosificación Preestablecida es excelente (más del 87%, con independencia de los ángulos de pulverización), la

Relación de Dispensación Más Allá de la Dosificación Preestablecida es baja, y el Número de Dispensación Dentro de la Dosificación Preestablecida es destacable. Por lo tanto, el sistema de dispensación de la Invención puede dispensar la dosificación preestablecida esperada del fluido sin desperdiciar el fluido de una manera bastante estable, incluso si se varían los ángulos de pulverización.

- 5 En lo anterior, se describen varias realizaciones y ejemplos del recipiente de fluido y el sistema de dispensación de fluido sin aire que usa el mismo según la presente invención, el sistema de dispensación de fluido sin aire puede usarse para diversas aplicaciones para dispensar o aplicar a un sitio de aplicación, fluidos que contienen productos médicos, tal como una formulación nasal, gotas oculares y desinfectantes, y fluidos viscosos que contienen productos casi médicos, tal como perfumes, tónicos para el crecimiento del cabello y ambientadores. Cabe señalar
- 10 que la presente invención no ha de interpretarse como que es limitativa a esas realizaciones y ejemplos particulares, sino que está definida por las reivindicaciones adjuntas, por lo tanto, las modificaciones y/o cambios que son evidentes para los expertos en la técnica sin apartarse del alcance de las reivindicaciones adjuntas han de incluirse dentro del alcance de la presente invención.

**REIVINDICACIONES**

1. Un recipiente (2) de fluido, que comprende:
  - un cuerpo (10) del recipiente que tiene aberturas (11, 12) superior e inferior, y que además tiene un miembro (13) de apoyo y una pared (14) lateral que se extiende entre las aberturas superior e inferior;
- 5 un espaciador (30) que se apoya en el miembro de apoyo de dicho cuerpo del recipiente;
  - una válvula (40) deslizable que se mueve de manera deslizante a lo largo de una superficie (15) interna de la pared lateral de dicho cuerpo del recipiente de una manera herméticamente sellada, dicha válvula deslizable que delimita un espacio (18) de recipiente para contener fluido, junto con la pared lateral de dicho cuerpo del recipiente; y
- 10 una cubierta (20) inferior que cubre la abertura inferior de dicho cuerpo del recipiente;
  - en donde dicho espaciador y dicha válvula deslizable incluyen una superficie (32) espaciadora y una superficie (42) de válvula, respectivamente,
  - caracterizado por que
  - la superficie espaciadora y la superficie de válvula se oponen entre sí y están inclinadas en ángulos de inclinación ( $\theta_1, \theta_2$ ) entre 5 y 30 grados con respecto a una superficie horizontal.
- 15 2. El recipiente de fluido según la Reivindicación 1, en donde la superficie espaciadora y la superficie de válvula tienen configuraciones complementarias entre sí.
3. El recipiente de fluido según la Reivindicación 1, en donde dicho espaciador está formado de manera integral con la pared lateral de dicho cuerpo del recipiente.
- 20 4. El recipiente de fluido según la Reivindicación 1, en donde la superficie espaciadora está formada para ser esencialmente continua con la superficie interna de la pared lateral a través de una superficie curva.
5. El recipiente de fluido según la Reivindicación 1, en donde dicho espaciador está hecho de polietileno de baja densidad.
6. El recipiente de fluido según la Reivindicación 1, en donde dicho espaciador está hecho de material elástico.
- 25 7. El recipiente de fluido según la Reivindicación 1, en donde el ángulo de inclinación de la superficie espaciadora con respecto a la superficie horizontal se establece mayor que el ángulo de inclinación de la superficie de válvula con respecto a la superficie horizontal.
8. El recipiente de fluido según la Reivindicación 1, en donde dicha cubierta inferior incluye una ranura que se extiende a lo largo de una superficie inferior de la misma, teniendo dicha cubierta inferior un orificio pasante a través del cual un espacio de presurización sellado herméticamente por la pared lateral de dicho cuerpo del recipiente, la válvula deslizable, y la cubierta inferior están en comunicación con el aire ambiente.
- 30 9. Un sistema de dispensación de fluido sin aire, que comprende el recipiente de fluido según una cualquiera de las Reivindicaciones 1-8, y una bomba sin aire conectada herméticamente a la abertura superior del recipiente de fluido.
10. Un recipiente (2) de fluido, que comprende:
  - 35 un cuerpo (10) del recipiente que tiene aberturas (11, 12) superior e inferior, y que además tiene un miembro (13') de apoyo y una pared (14) lateral que se extiende entre las aberturas superior e inferior;
  - una válvula (40) deslizable que se mueve de manera deslizante a lo largo de una superficie (15) interna de la pared lateral de dicho cuerpo del recipiente de una manera herméticamente sellada, dicha válvula deslizable que delimita un espacio de (18) recipiente para contener fluido, junto con la pared lateral de dicho cuerpo del
  - 40 recipiente; y
  - una cubierta (20) inferior que cubre la abertura inferior de dicho cuerpo del recipiente;
  - en donde dicho miembro de apoyo y dicha válvula deslizable incluyen una superficie (32') de apoyo y una superficie (42) de válvula, respectivamente,
  - caracterizado por que
  - 45 la superficie de apoyo y la superficie de válvula se oponen entre sí y están inclinadas en ángulos de inclinación ( $\theta_1, \theta_2$ ) entre 5 y 30 grados con respecto a una superficie horizontal.

11. El recipiente de fluido según la Reivindicación 10, en donde la superficie de apoyo y la superficie de válvula tienen configuraciones complementarias entre sí.
12. El recipiente de fluido según la Reivindicación 10, en donde la superficie de apoyo está formada para ser esencialmente continua con la superficie interna de la pared lateral a través de una superficie curva.
- 5 13. El recipiente de fluido según la Reivindicación 10, en donde el ángulo de inclinación de la superficie de apoyo con respecto a la superficie horizontal se establece mayor que el ángulo de inclinación de la superficie de válvula con respecto a la superficie horizontal.
- 10 14. El recipiente de fluido según la Reivindicación 10, en donde dicha cubierta inferior incluye una ranura que se extiende a lo largo de una superficie inferior de la misma, teniendo dicha cubierta inferior un orificio pasante a través del cual un espacio de presurización sellado herméticamente por la pared lateral de dicho cuerpo del recipiente, la válvula deslizable, y la cubierta inferior están en comunicación con el aire ambiente.
15. Un sistema de dispensación de fluido sin aire, que comprende el recipiente de fluido según la Reivindicación 10, y una bomba sin aire conectada herméticamente a la abertura superior del recipiente de fluido.

Fig. 1A

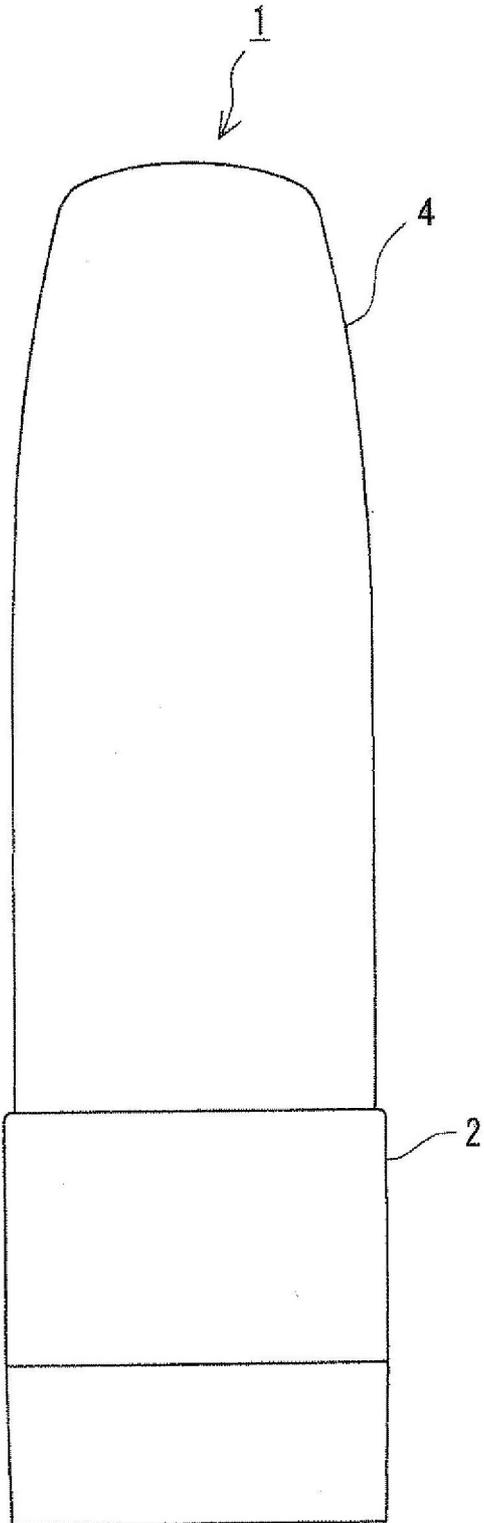


Fig. 1B

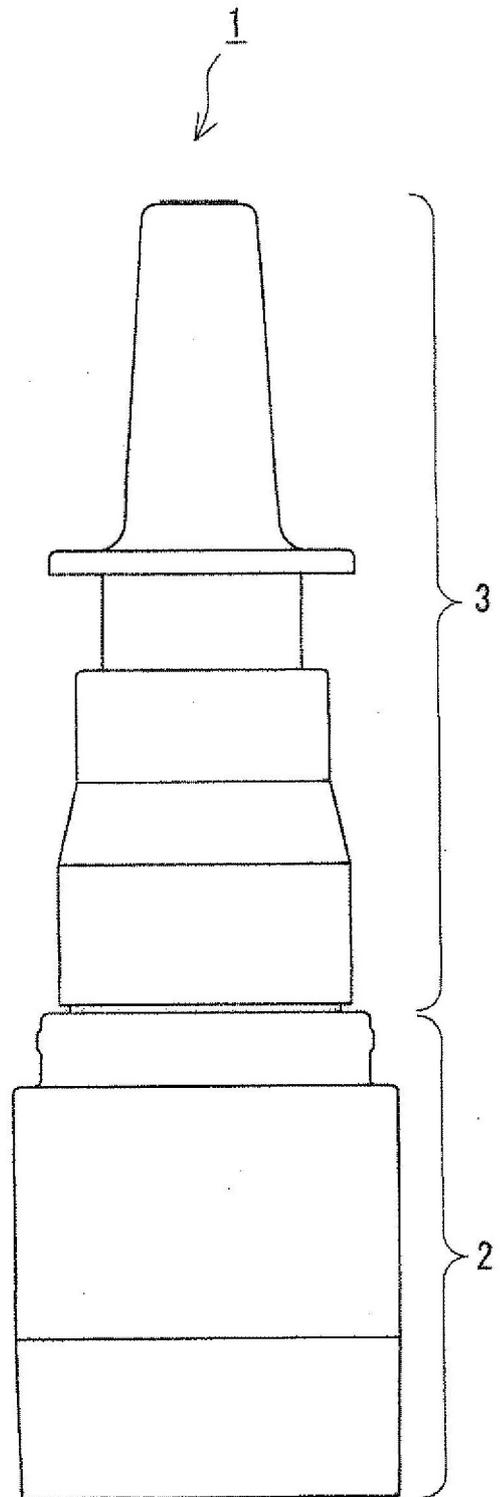


Fig.2

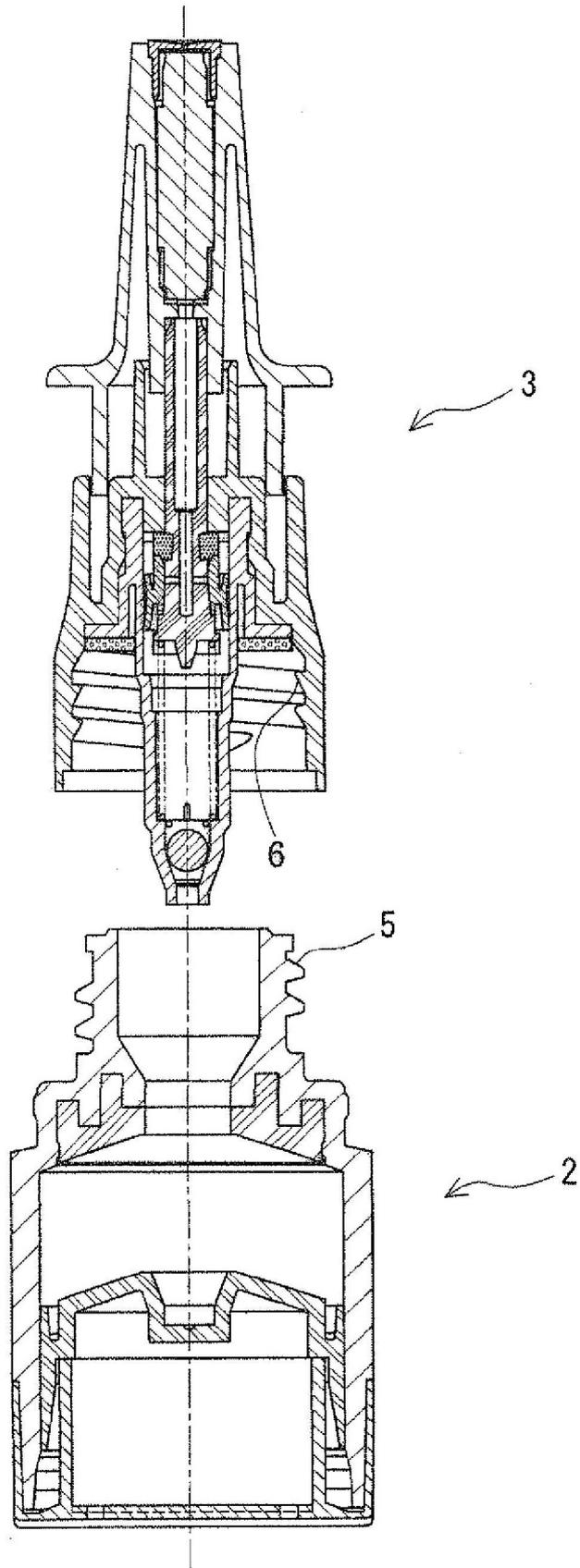
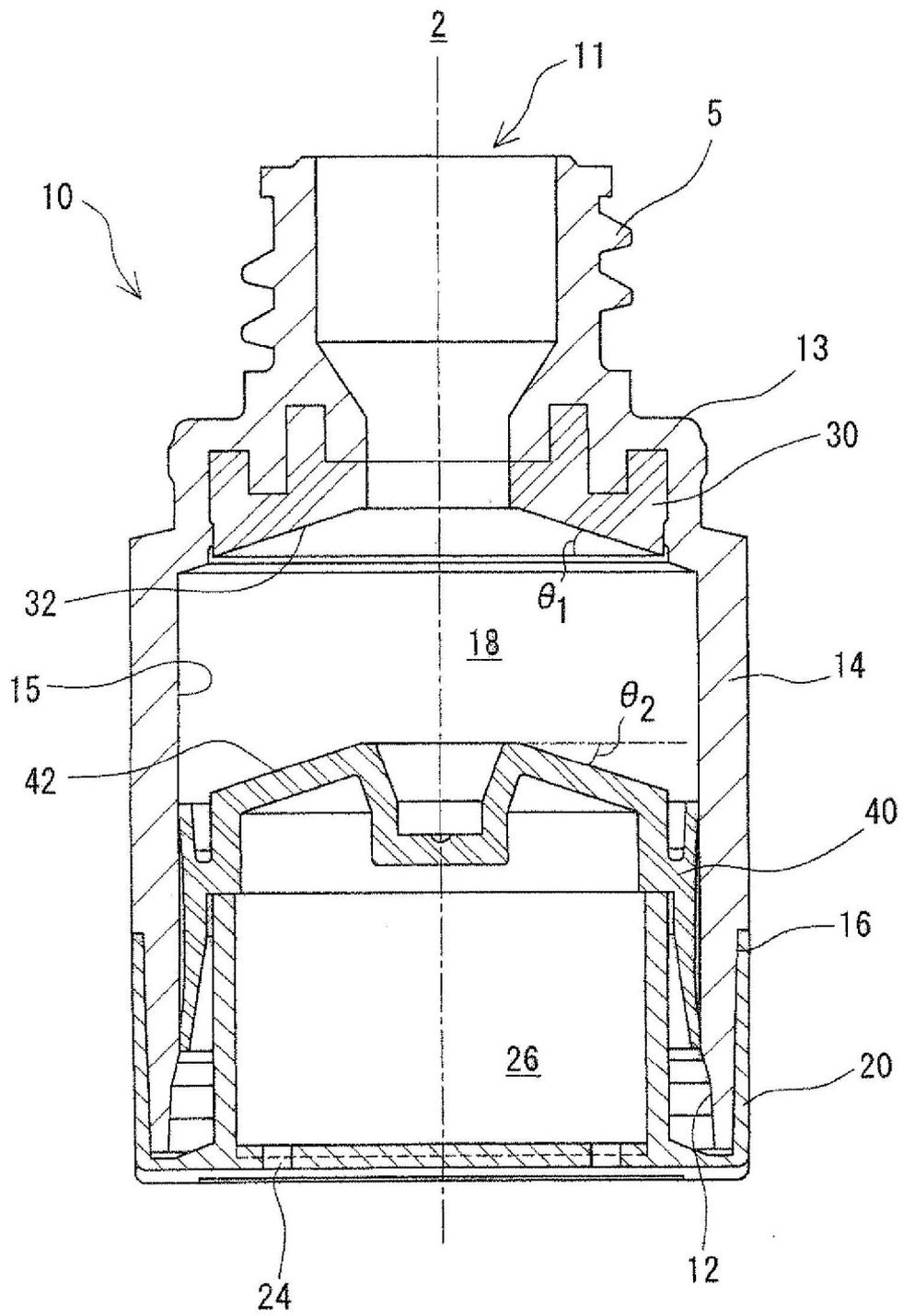


Fig.3



*Fig.4*

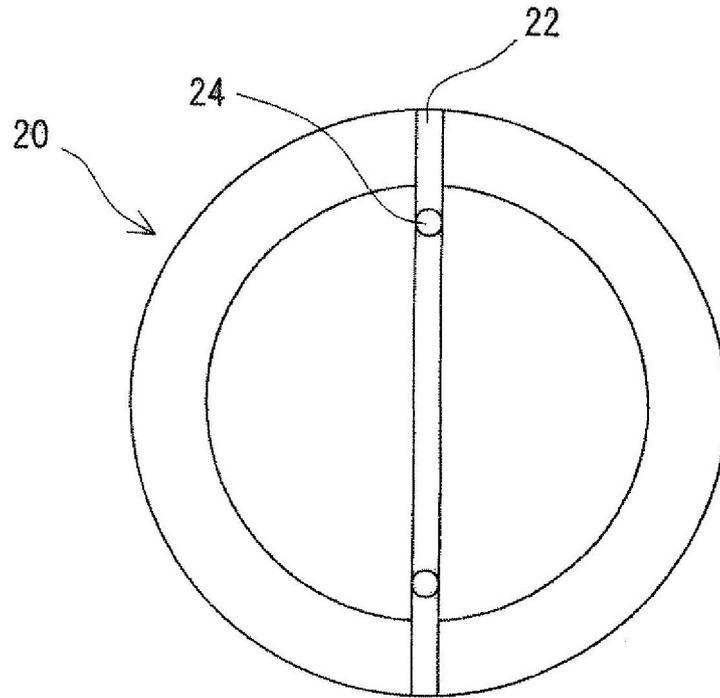


Fig. 5A

Fig. 5B

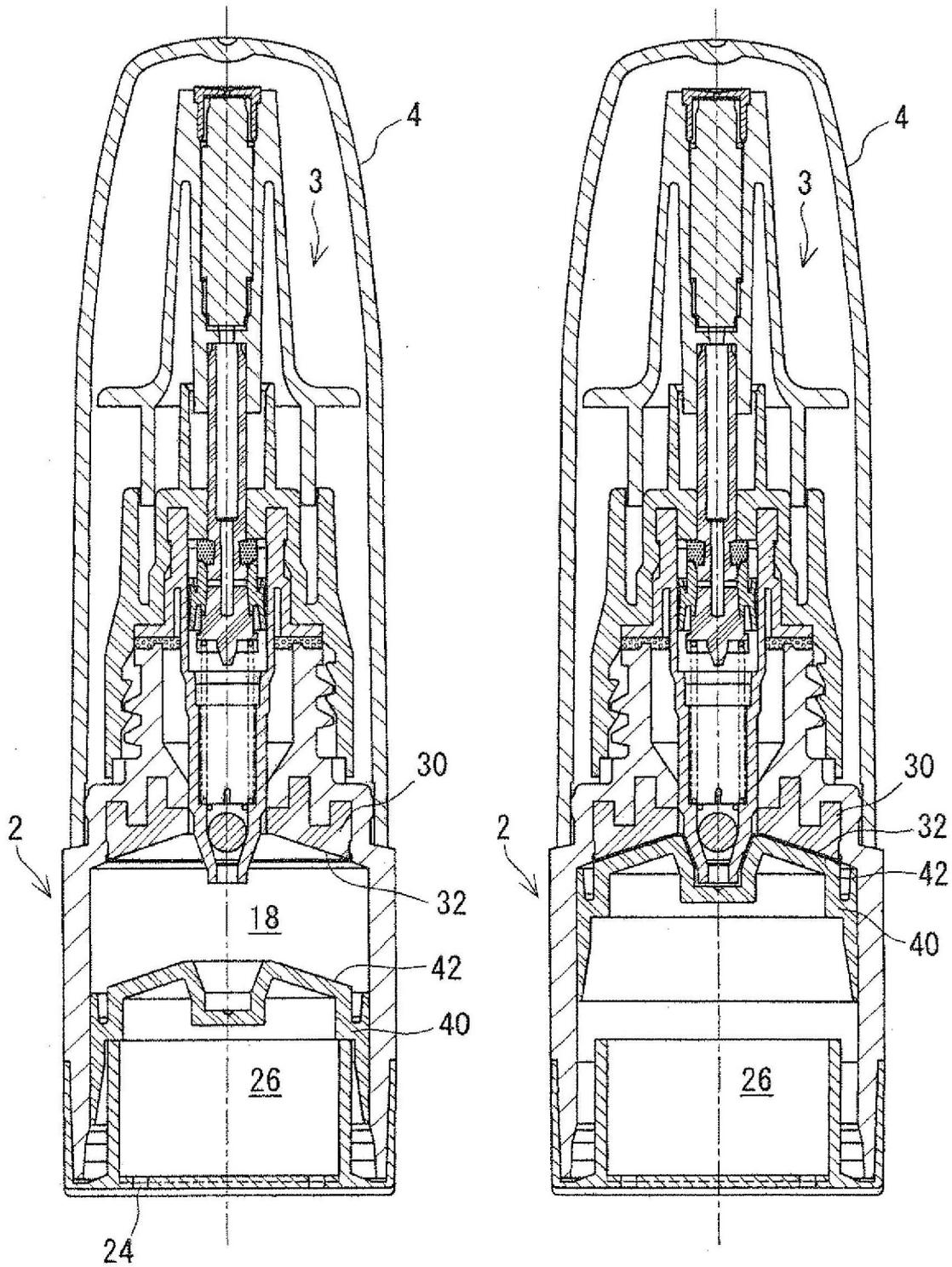
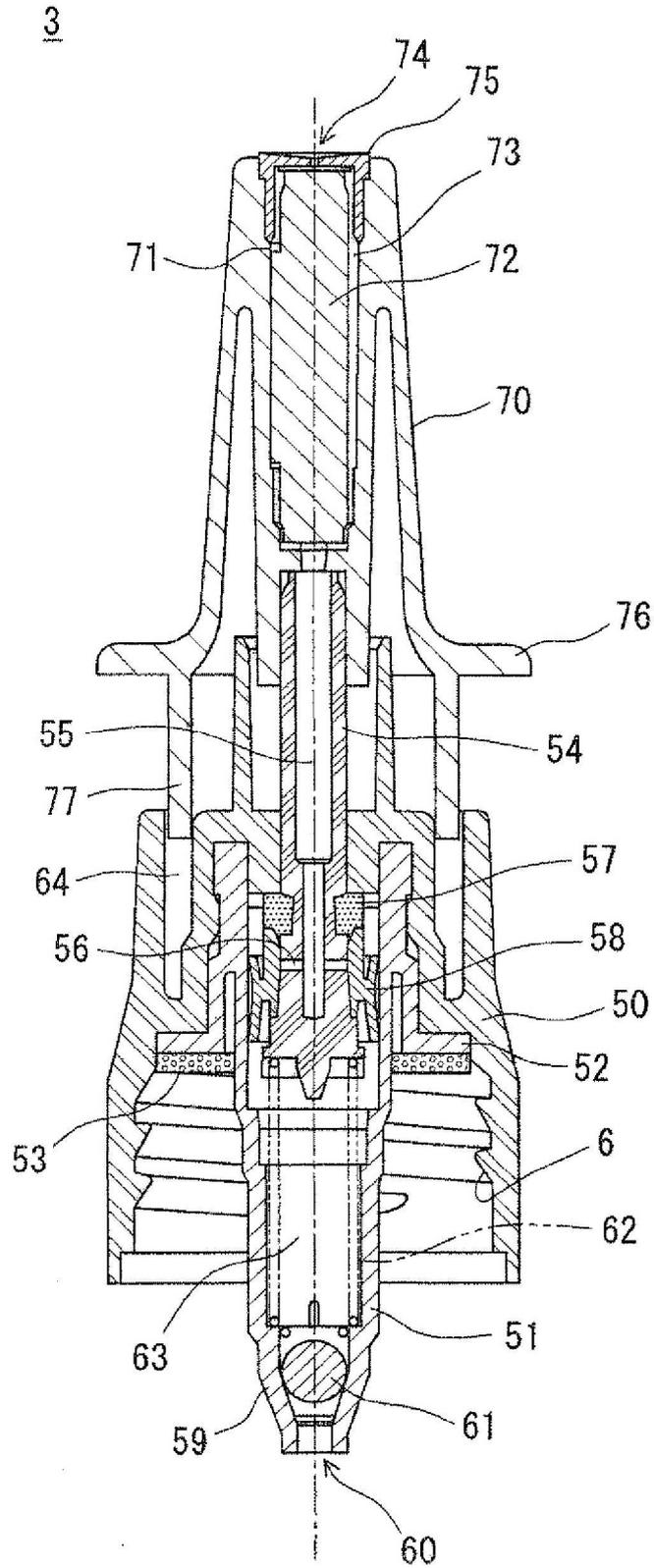


Fig.6



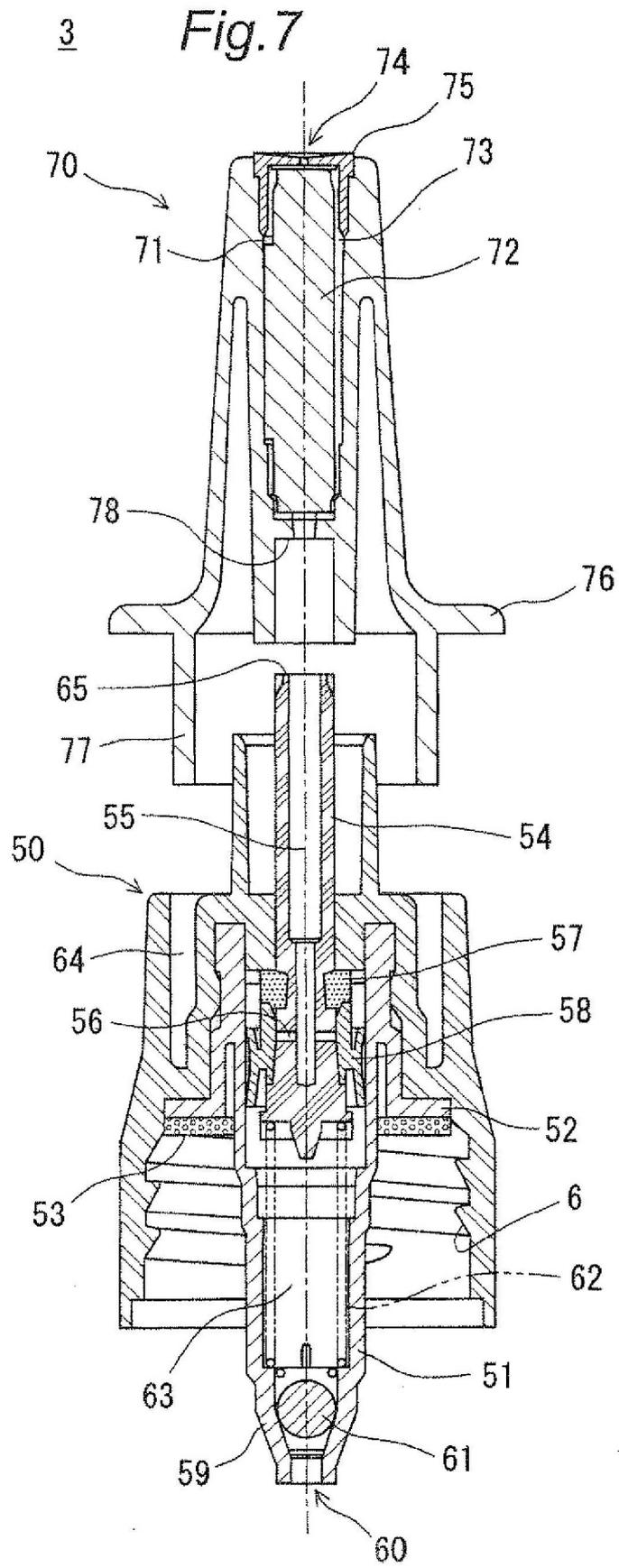


Fig.8

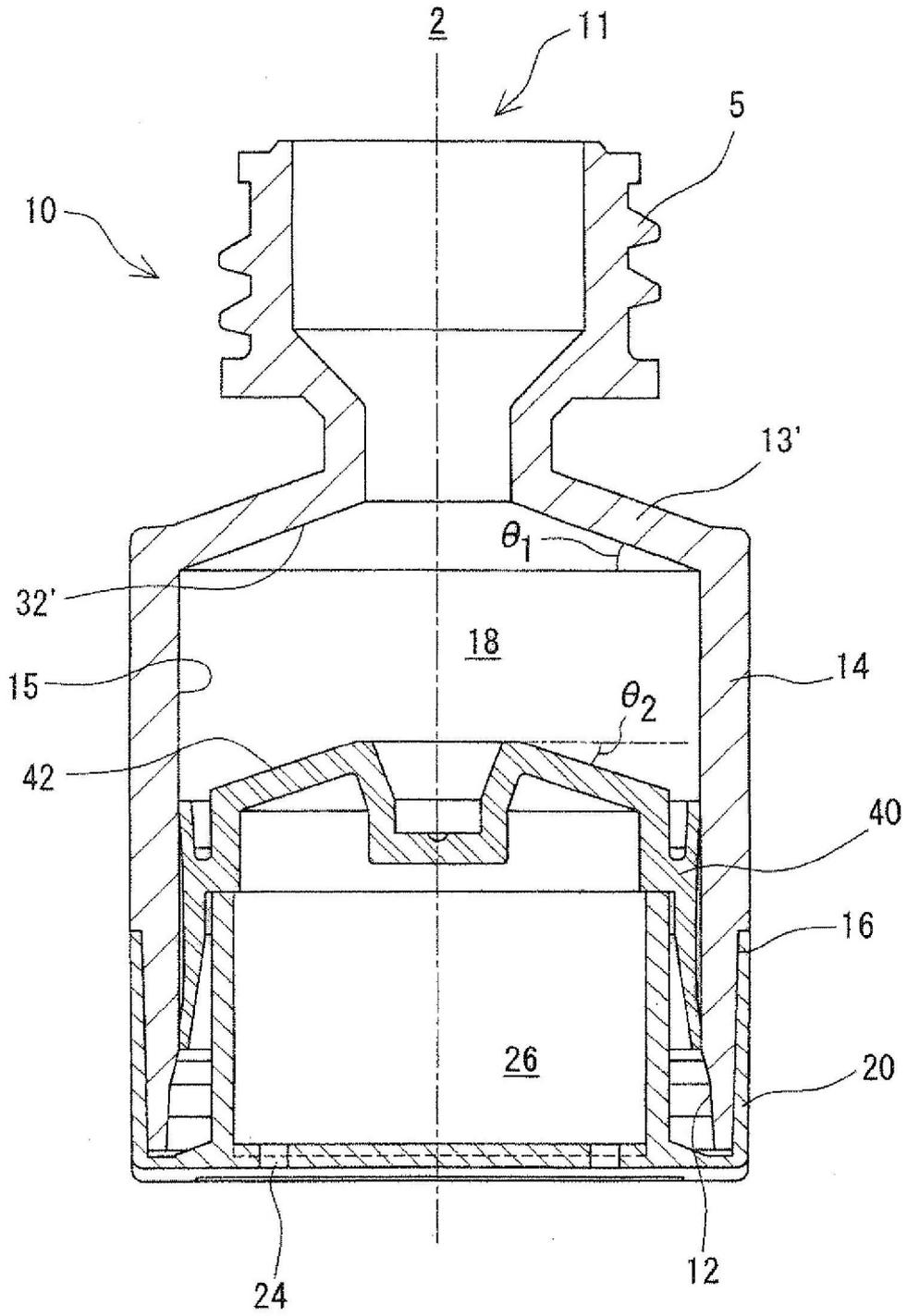
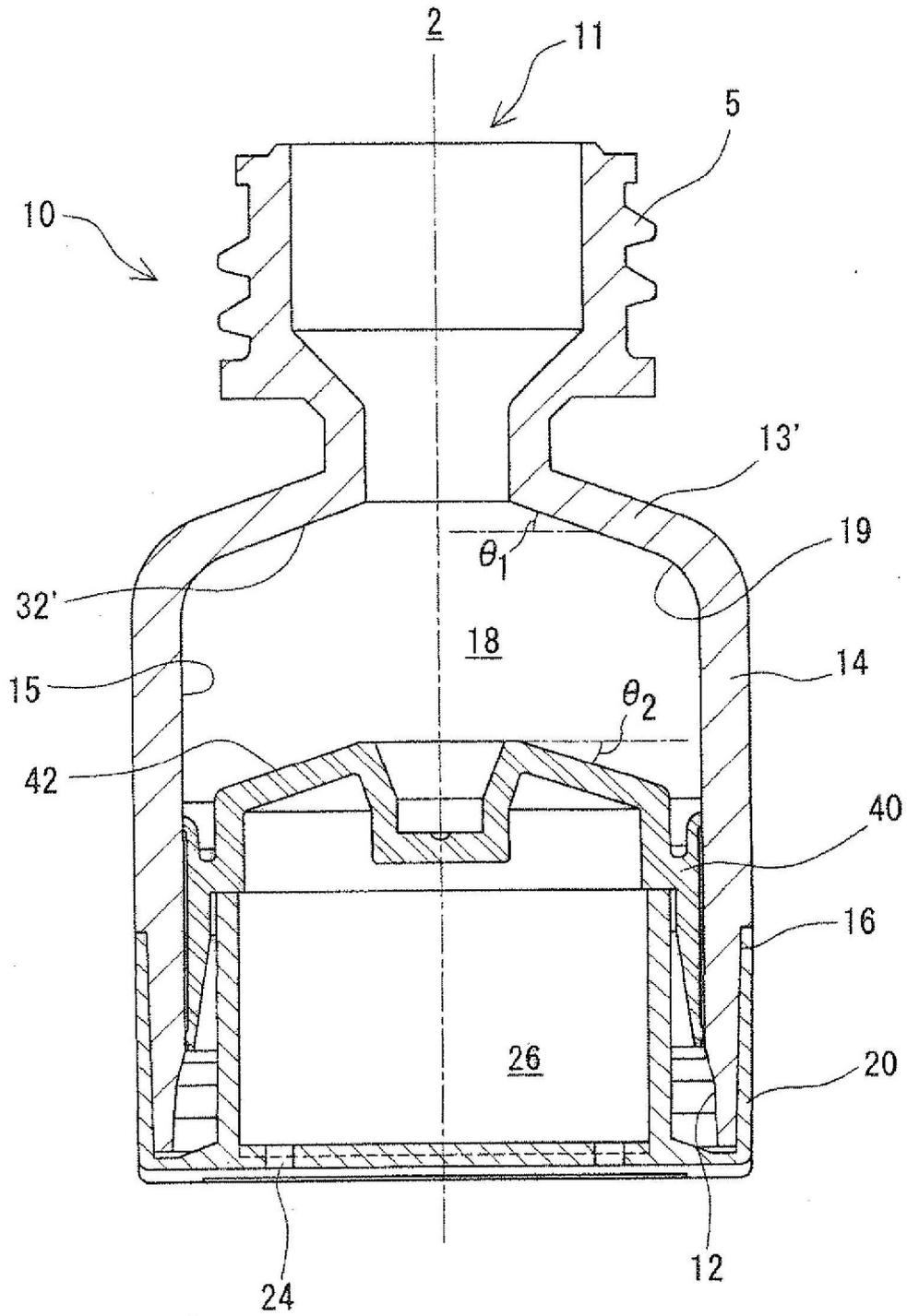
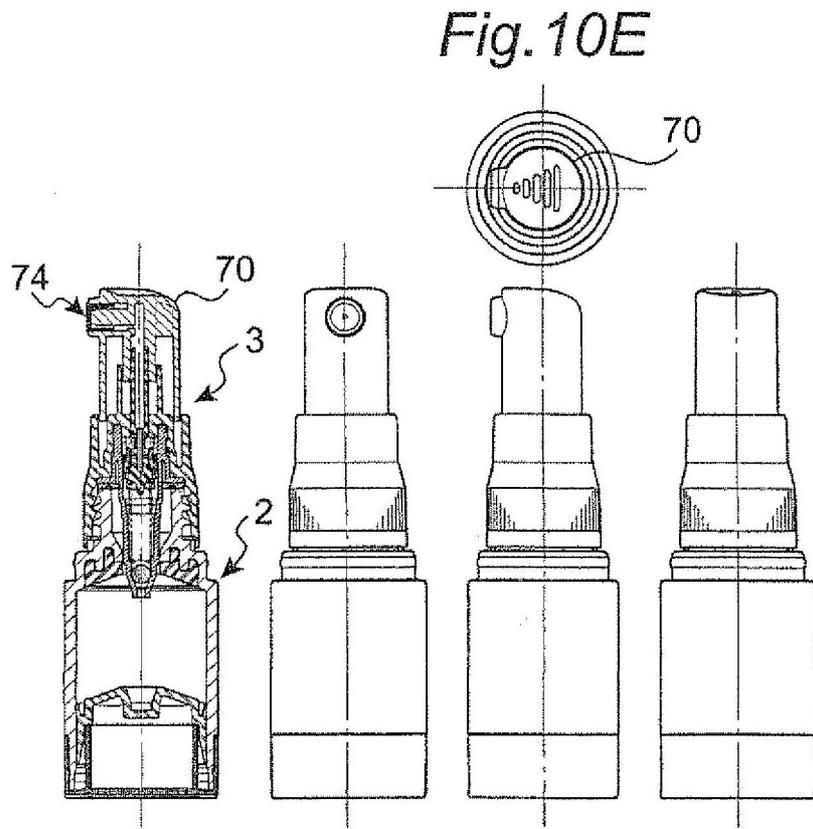


Fig.9





*Fig. 10A Fig. 10B Fig. 10C Fig. 10D*

Fig.11E

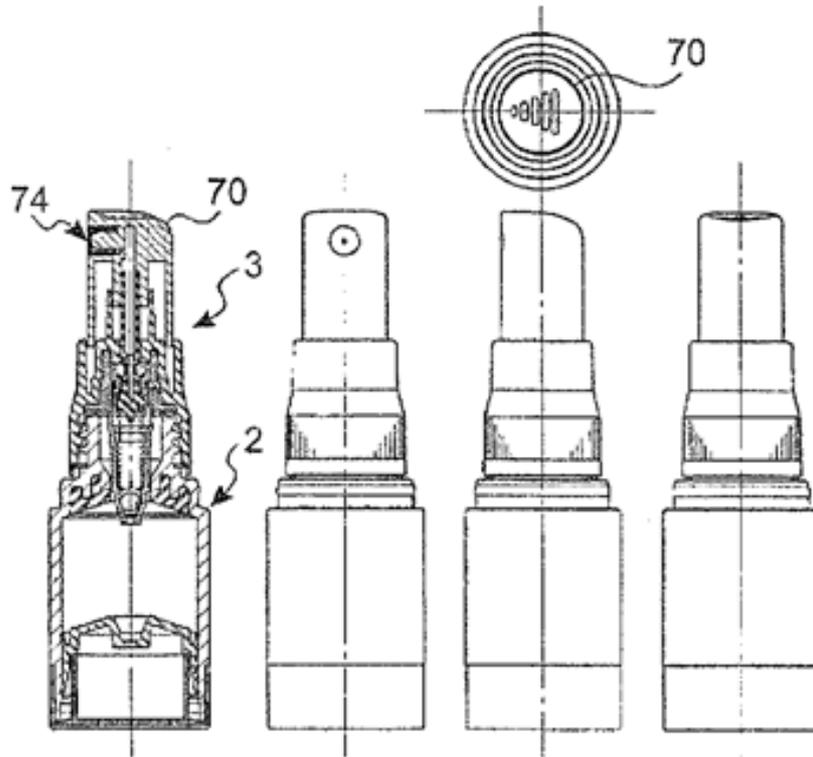


Fig.11A Fig.11B Fig.11C Fig.11D

Fig.12

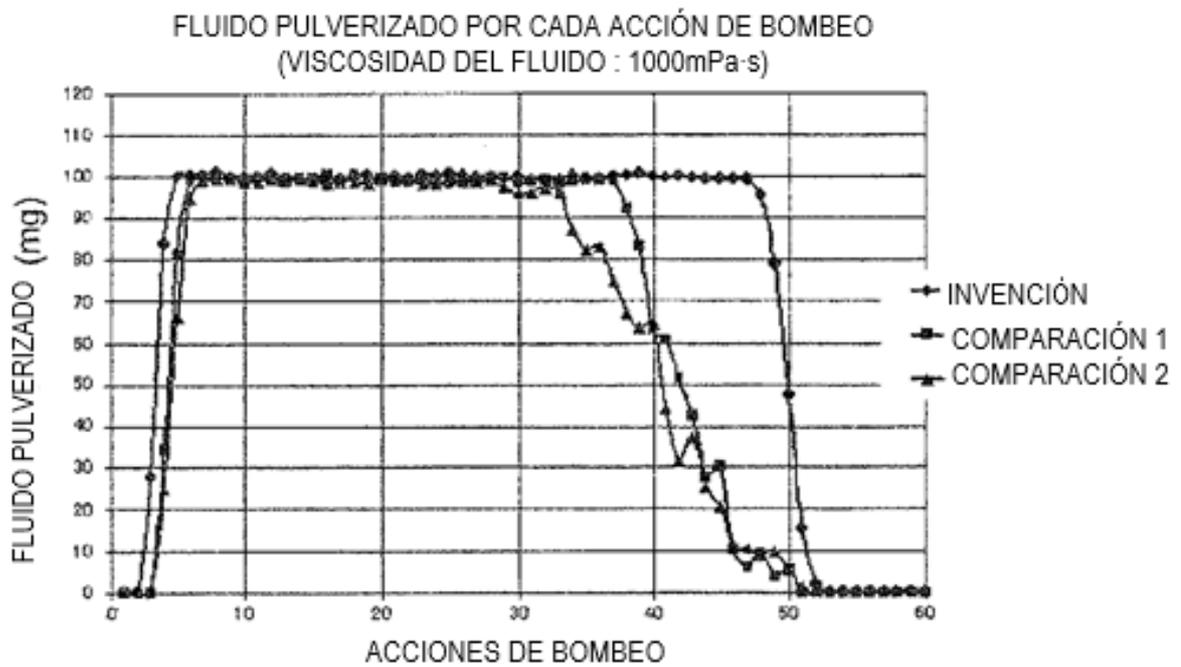


Fig.13

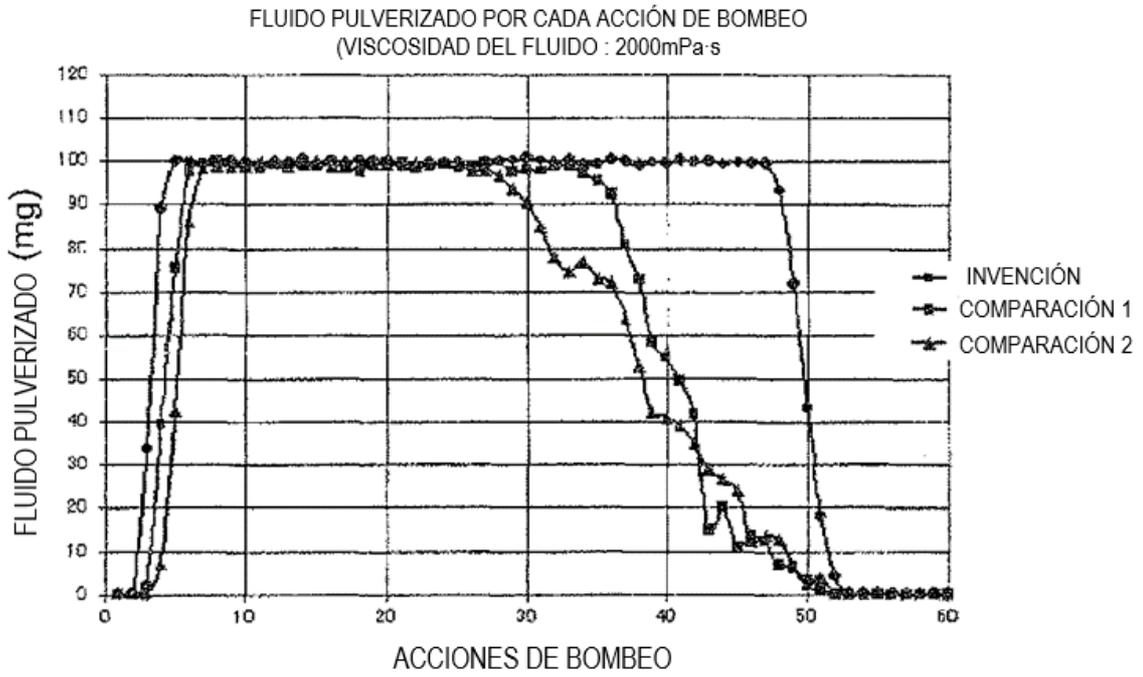


Fig.14

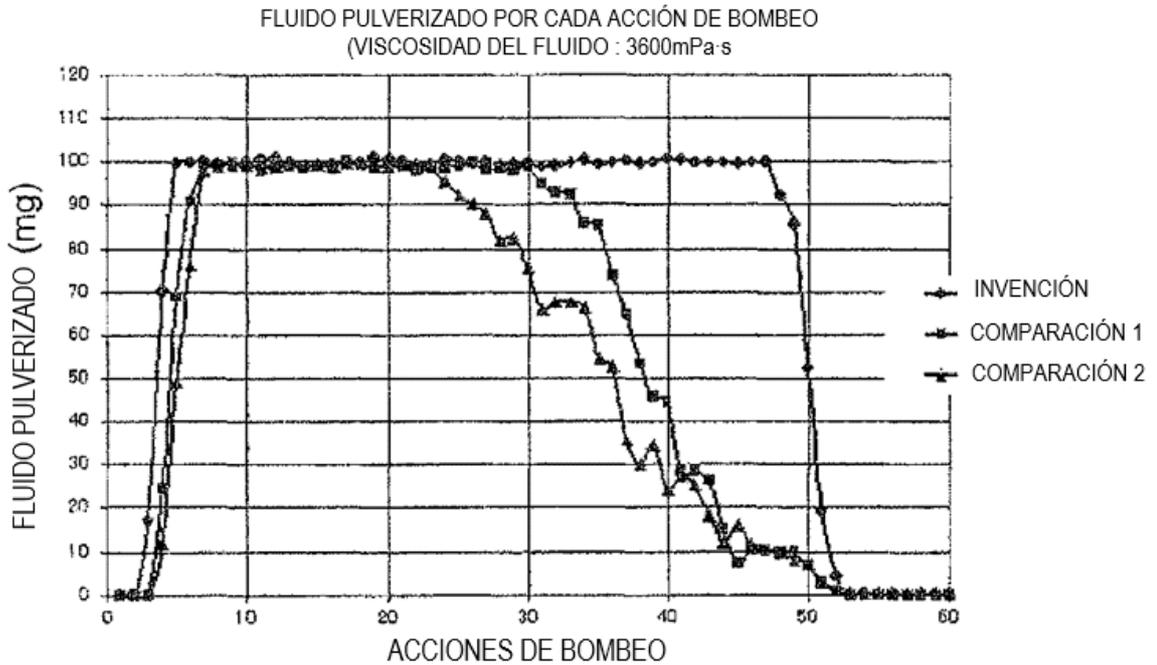


Fig.15A

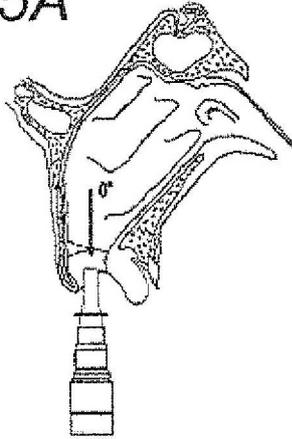


Fig.15B

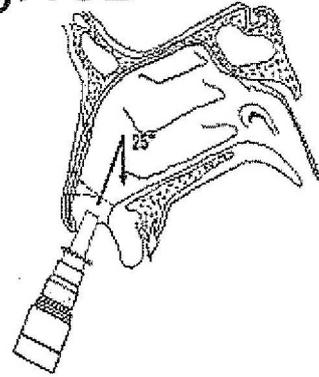


Fig.15C

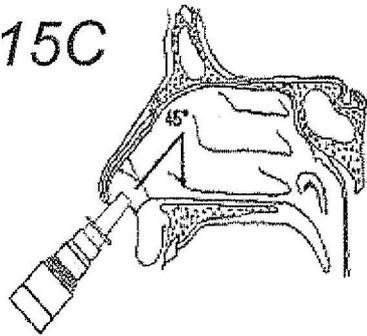


Fig.15D

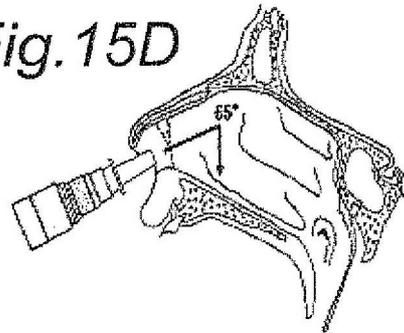


Fig.15E

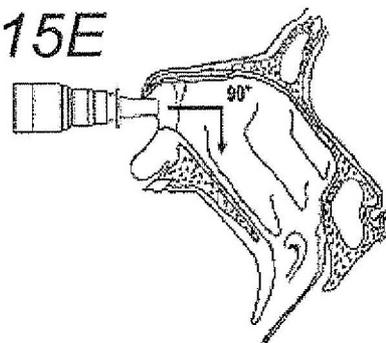


Fig.15F

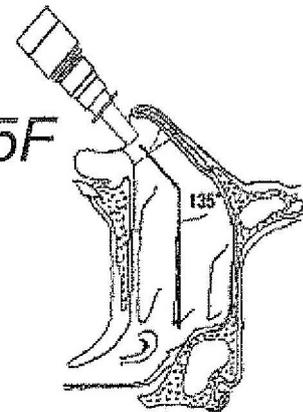


Fig.15G

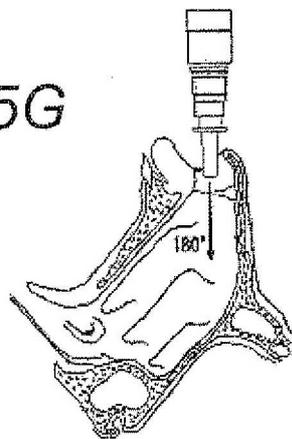


Fig.16

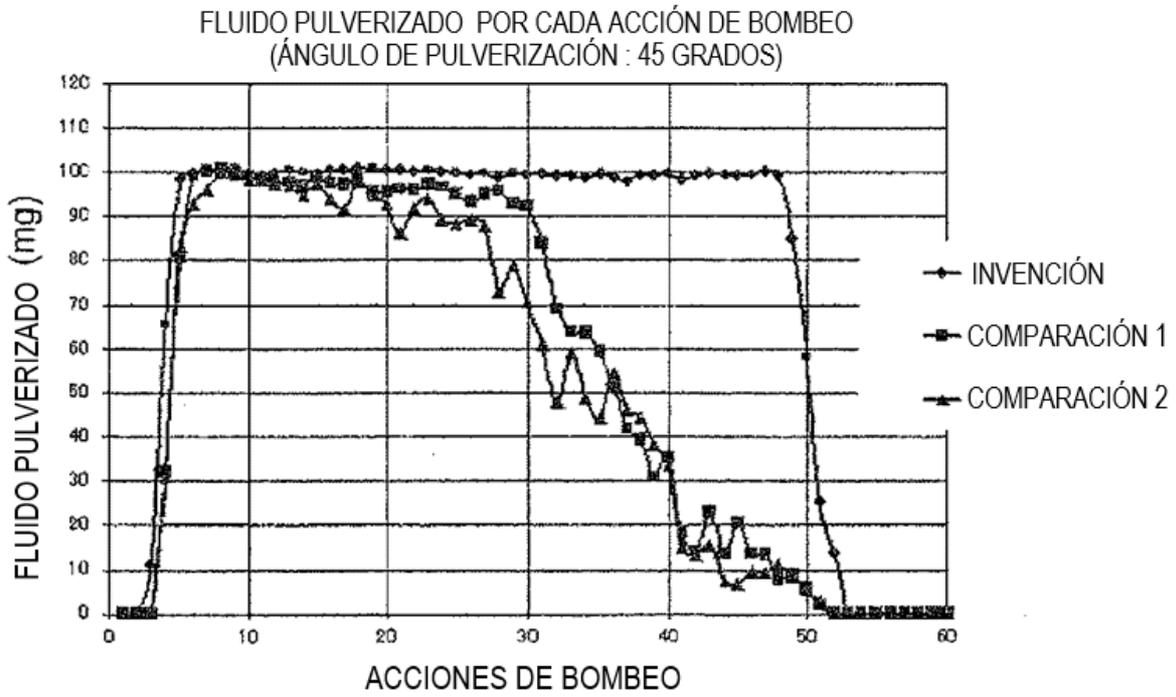


Fig.17

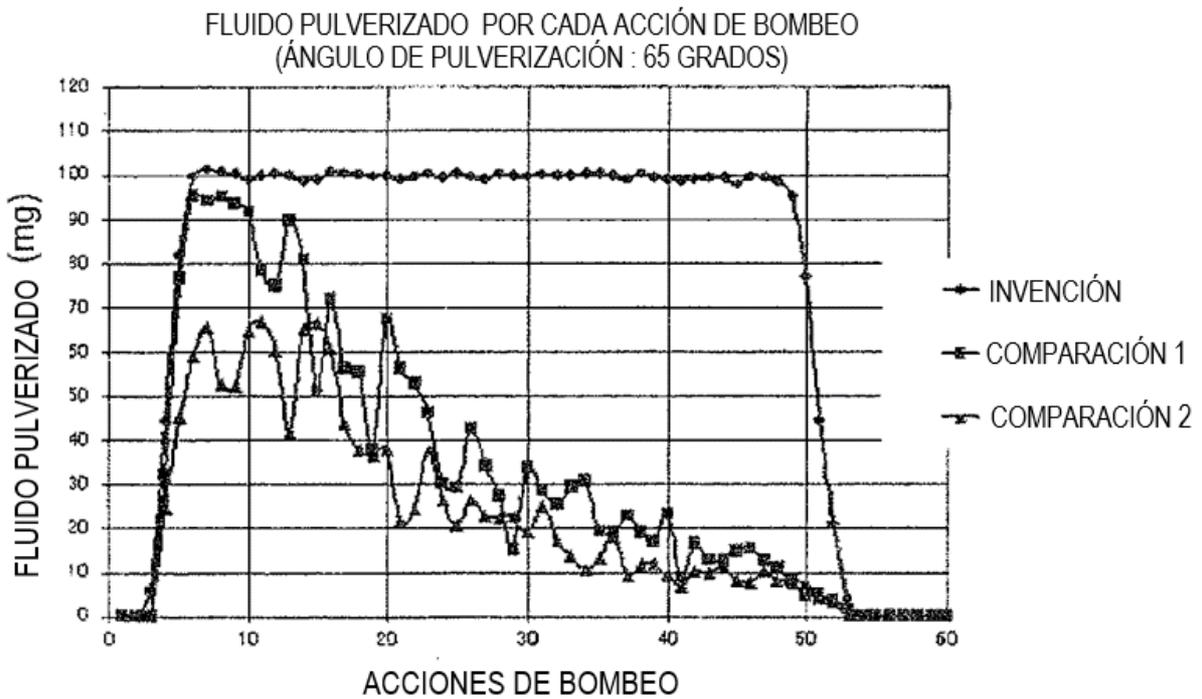


Fig.18

