



(12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 31182 B1** (51) Cl. internationale : **A61B 18/02; A61M 35/00**
- (43) Date de publication : **01.02.2010**

-
- (21) N° Dépôt : **32164**
- (22) Date de Dépôt : **12.08.2009**
- (30) Données de Priorité : **31.01.2007 IT PD2007A000025**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/IT2007/000440 20.06.2007**
- (71) Demandeur(s) : **SIXTEM LIFE S.R.L., VIA ADIGE, 34 I-50019 SESTO FIORENTINO (IT)**
- (72) Inventeur(s) : **CITTERIO, Mauro ; OTTANELLI, Luciano**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**

-
- (54) Titre : **DISPOSITIF DISTRIBUTEUR POUR RÉCIPIENTS PRESSURISÉS POUR L'APPLICATION D'UN RÉFRIGÉRANT CRYOGENIQUE**
- (57) Abrégé : L'INVENTION CONCERNE UN NOUVEAU DISPOSITIF DISTRIBUTEUR POUR RÉCIPIENTS PRESSURISÉS (C) DE RÉFRIGÉRANTS DE CRYOTHÉRAPIE, MUNI D'UNE VALVE D'OUVERTURE/FERMETURE MANUELLE (C1), COMPRENANT UN CORPS DE DISTRIBUTEUR (A) ADAPTÉ À UNE FIXATION PERMANENTE SUR LEDIT RÉCIPIENT (C), UN ÉLÉMENT D'OUVERTURE DE VALVE (B) ET UN CAPUCHON (T) MUNI DE DENTS (T21) REPOSANT CONTRE LEDIT ÉLÉMENT D'OUVERTURE DE VALVE (C1) POUR PROVOQUER L'OUVERTURE DE LA VALVE (C1) ; LE OU LES TUBES OU CONDUITS (A1) POUR L'APPLICATION DU RÉFRIGÉRANT, DONT L'UNE DES EXTRÉMITÉS COMPREND AU MOINS UN TAMPON OU FILTRE APPLICATEUR (S) INSÉRÉ PARTIELLEMENT ET DE MANIÈRE AMOVIBLE, FAISANT PARTIE INTÉGRANTE ET PERMANENTE DUDIT CORPS DE DISTRIBUTEUR (A).

RÉSUMÉ

L'invention concerne un nouveau dispositif distributeur pour récipients (C) sous pression de fluides réfrigérants pour la cryothérapie, avec valve (C1) d'ouverture/fermeture sous pression, comprenant un corps distributeur (A), apte à être solidarisé d'une manière permanente audit récipient (C), un élément ouvre-valve (B) et un bouchon (T) avec des dents (T21) s'appuyant sur ledit élément ouvre-valve (B) de manière à provoquer l'ouverture de la valve (C1) ; et où au moins un tube ou conduit (A1) d'application du fluide réfrigérant, à l'une des extrémités duquel au moins un embout en mousse ou filtre (S) est inséré de manière partiellement amovible, est intégré et solidaire de manière permanente dudit corps distributeur (A).

01 FEV 2010

1

311 182

N° 32164
du 12.08.2009

DISPOSITIF DISTRIBUTEUR POUR RECIPIENTS PRESSURISES POUR
L'APPLICATION D'UN REFRIGERANT CRYOGENIQUE

DESCRIPTION

5 La présente invention porte sur les dispositifs médicaux pour la cryothérapie dans le traitement des lésions de la peau et des verrues et concerne, en particulier, un nouveau dispositif distributeur, pour les récipients sous pression, pour l'application de fluide réfrigérant cryogénique.

10 La cryothérapie est une méthode thérapeutique utilisant des fluides à des températures extrêmement basses pour le traitement localisé des lésions de la peau, telles que les verrues ou autres pathologies dermatologiques plus ou moins graves.

15 L'application contrôlée et ponctuelle du fluide réfrigérant sur la lésion provoque la congélation de l'eau intracellulaire et l'altération des protéines et des enzymes, ce qui entraîne, au long de l'application thérapeutique et de la décongélation successive, un détachement dermo-épidermique sans que le derme ne subisse de dommages.

20 Les avantages résultant de l'emploi de la cryothérapie sont multiples. Tout d'abord, avec cette méthode la zone à traiter ne nécessite normalement pas d'anesthésie et, en outre, dans la plupart des cas, elle ne laisse pas de cicatrices ni ne requiert de soins ou de traitements postopératoires complexes.

Un des fluides les plus employés dans la cryothérapie est l'azote liquide qui agit à une température de -196°C , alors que le fréon, étant un gaz halogéné, a fait récemment l'objet de restrictions parce que considéré polluant.

25 L'emploi d'autres fluides, comme le bioxyde de carbone ou le protoxyde d'azote, est également connu. Cependant, ces fluides exigent l'utilisation de procédés et de méthodes de préparation et de conservation plus complexes et onéreuses.

À l'heure actuelle, le fluide réfrigérant à employer dans la cryothérapie est

conservé dans des récipients sous pression équipés de distributeurs type aérosol avec valve d'ouverture/fermeture à pression.

Les récipients connus comportent également un conduit ou tube d'application amovible, à l'extrémité duquel est situé un embout en mousse servant à absorber et véhiculer le fluide réfrigérant distribué par le récipient.

Ledit embout en mousse saturé de fluide réfrigérant est appliqué sur la partie à traiter, qui est ainsi congelée, provoquant la rupture des membranes cellulaires, suivie du détachement dermo-épidermique.

Dans les récipients connus, ledit conduit ou tube est appliqué au distributeur du récipient de manière amovible au moment de l'utilisation, à savoir que l'utilisateur doit d'abord appliquer le tube, puis mettre en place l'embout et enfin procéder à la distribution et à l'application du fluide.

L'un des inconvénients des dispositifs connus consiste en ce qu'il est possible que des écoulements incontrôlés du fluide réfrigérant se produisent, par exemple lorsque l'utilisateur met en place ou retire le tube. En conséquence, cela entraîne un gaspillage de fluide et, surtout, la possibilité de provoquer des blessures et lésions à l'utilisateur ou au patient.

De plus, il est nécessaire que l'utilisateur agisse rapidement entre le moment de la distribution et celui de l'application du fluide réfrigérant, pour éviter que la température du fluide n'augmente excessivement par rapport aux valeurs optimales, ce qui réduirait l'efficacité du traitement.

En employant les récipients connus, comportant des parties amovibles telles que tubes et embouts, l'opération devient souvent laborieuse et donc l'utilisateur opère moins rapidement.

En outre, il doit attendre les temps techniques pour s'assurer que l'embout soit complètement et suffisamment imbibé de fluide réfrigérant avant de pouvoir procéder à l'application.

Pour pallier les inconvénients précités, un nouveau type de dispositif distributeur pour les récipients sous pression a été conçu et réalisé, pour l'application de gaz réfrigérant cryogénique dans le traitement thérapeutique des lésions cutanées.

5 Le but principal de la présente invention est de pouvoir être employée avec la plus grande sécurité pour l'utilisateur et pour le patient grâce à la présence d'un capuchon ou bouchon activateur qui empêche les écoulements incontrôlés du fluide réfrigérant. En effet, ledit capuchon ou bouchon activateur permet de distribuer le fluide, qui ira ensuite imbiber l'embout en mousse ou le filtre, dans un milieu fermé.

10 Un autre but de la présente invention est de pouvoir être utilisé de manière simple, rapide et immédiate, car le tube ou le conduit du fluide réfrigérant distribué est intégré et solidaire du corps distributeur et il n'est donc pas nécessaire de procéder préalablement au montage du tube, ce qui entraînerait des pertes de temps inévitables et de possibles écoulements incontrôlés de fluide.

15 Les conditions hygiéniques sont en tout état de cause garanties par la possibilité de remplacer à chaque application l'embout en mousse ou le filtre partiellement logé dans ledit tube.

20 Un autre but de la présente invention est de raccourcir les temps de la procédure d'application, en minimisant ainsi la baisse de la température du fluide avant son application sur la peau et en augmentant, dès lors, l'efficacité de la cryothérapie ; ce, tout à l'avantage du patient.

25 L'un des avantages de la présente invention, résultant de l'emploi d'embouts en mousse ou filtres réalisés dans un matériau à grande capacité d'absorption et de transfert du fluide réfrigérant, consiste en ce qu'il est possible d'obtenir un refroidissement immédiat de l'embout.

Un autre avantage de la présente invention est de permettre à l'utilisateur de pouvoir déterminer avec sécurité et rapidité le moment où l'embout en mousse ou

le filtre est imbibé de fluide réfrigérant d'une manière adéquate et donc prêt à l'application immédiate.

Un autre avantage consiste en ce que l'invention est réalisée avec des matériaux résistants aux basses températures de travail et possédant des caractéristiques de résistance mécanique et chimique aux substances utilisées adéquates.

Lesdits buts ainsi que d'autres, directs et complémentaires, sont atteints par le nouveau dispositif distributeur pour récipients sous pression avec valve de distribution à pression, pour l'application de gaz cryogénique réfrigérant dans les traitements par cryothérapie, comprenant un corps distributeur avec tube intégré et solidaire, à l'intérieur duquel est partiellement insérable un embout en mousse ou filtre cylindrique amovible, apte à absorber et transférer le fluide réfrigérant, et où un capuchon ou un bouchon activateur de sécurité est apte à fermer le corps distributeur, en empêchant dès lors tout écoulement accidentel du fluide, ou à provoquer l'ouverture de la valve, de manière à activer la distribution contrôlée du fluide qui, véhiculé à travers ledit tube, est immédiatement absorbé par ledit embout en mousse ou filtre.

Ledit bouchon activateur comprend une enveloppe apte à fermer le corps distributeur, auquel elle est reliée de manière amovible, et un conduit intérieur, solidaire de la partie supérieure du bouchon, apte à loger ledit tube ou conduit du corps distributeur.

La paroi cylindrique dudit conduit intérieur du bouchon comporte, sur le bord inférieur, une ou plusieurs dents ou saillies aptes à s'insérer dans des fentes ou trous passants correspondants réalisés sur ledit corps distributeur.

En exerçant une pression vers le bas sur ledit bouchon correctement positionné, lesdites dents ou saillies viennent s'insérer totalement ou partiellement dans lesdites fentes et s'appuient sur un élément, ci-après dénommé élément ouvre-valve, situé entre ledit corps distributeur et le bord supérieur du récipient, relié à

ladite valve.

La pression exercée sur ledit élément ouvre-valve provoque l'ouverture de ladite valve, déterminant ainsi la sortie du fluide à travers ledit tube ou conduit solidaire du corps distributeur.

5 L'embout en mousse ou filtre partiellement inséré dans ledit tube absorbe le fluide et le transfère jusqu'à l'extrémité supérieure, en s'imbibant complètement dudit fluide.

Pour optimiser les capacités d'absorption et de transfert du fluide réfrigérant, l'invention prévoit que ledit embout en mousse ou filtre soit réalisé en cellulose
10 ou mousse à cellules ouvertes, préférablement en polyuréthane S518.

Le conduit intérieur du bouchon, qui contient entièrement ledit tube, maintient dans la position correcte l'embout en mousse ou filtre inséré, empêchant son expulsion du fait de la pression du gaz.

Ledit bouchon ou capuchon est réalisé en matière plastique, aux caractéristiques
15 de résistance mécanique, chimique et thermique adéquates, et préférablement transparent, de sorte que l'utilisateur, après avoir activé le bouchon et provoqué la sortie du fluide, puisse voir de l'extérieur si l'embout en mousse est imbibé et peut donc être utilisé.

En effet, la sortie du fluide et l'absorption de celui-ci de la part de l'embout en
20 mousse entraîne l'apparition de buée sur la surface intérieure du bouchon à proximité dudit embout en mousse, montrant ainsi de manière évidente que l'embout en mousse est imbibé et prêt à l'emploi.

Sur ledit bouchon et/ou sur ledit corps distributeur et/ou sur ledit récipient, des
25 nervures et/ou rainures sont prévues pour l'alignement et le positionnement correct du bouchon.

Il est prévu, notamment, que ledit bouchon puisse être aligné et positionné sur ledit corps distributeur dans deux positions différentes. Dans la position de

fermeture « OFF », le bouchon inséré sur ledit corps distributeur est tourné de façon que lesdites dents ne viennent pas s'insérer dans les fentes correspondantes présentes sur le corps distributeur, ce qui empêche, en conséquence, la distribution du fluide.

5 Dans la position d'activation « ON », le bouchon est, par exemple, tourné de 180° par rapport à la position de fermeture « OFF », de sorte que lesdites dents puissent venir s'aligner sur lesdites fentes. Par conséquent, l'utilisateur peut, en pressant le bouchon vers le récipient, insérer lesdites dents dans les fentes et agir sur ledit élément ouvre-valve, provoquant ainsi la distribution du fluide.

10 Pour guider l'utilisateur dans l'alignement correct du bouchon sur la position de fermeture ou sur la position d'activation, il est prévu que les deux positions correctes soient indiquées sur ledit bouchon, par le biais d'entailles, symboles ou tout autre type de repère.

15 Les caractéristiques du nouveau dispositif distributeur ressortiront mieux à la lecture de la description qui va suivre en regard des dessins annexés qui les illustrent à titre d'exemple non limitatif.

Les figures 1a et 1b représentent deux sections verticales du seul corps distributeur (A), alors que les figures 1c et 1d représentent une vue de dessus et une vue de dessous.

20 Les figures 2a-2c représentent respectivement une vue de côté, une vue en coupe et une vue de dessous du seul élément ouvre-valve (B).

La figure 3 représente une vue en coupe du corps distributeur (A) assemblé à l'élément ouvre-valve (B).

25 La figure 4a représente une vue tridimensionnelle du seul bouchon (T) activateur, alors que les figures 4b-4e représentent respectivement une vue de côté, une vue en coupe, une vue de dessus et une vue de dessous.

Les figures 5a-5c représentent, schématiquement, le fonctionnement du bouchon

activateur (T), qui est en position de fermeture « OFF » dans la figure 5a et en position d'activation « ON » dans les figures 5b et 5c.

Les figures 6a et 6b représentent une vue de côté de l'alignement des repères situés sur le bouchon (T) et sur le corps distributeur (A), avec le bouchon respectivement en position de fermeture « OFF » et en position d'activation « ON ».

Le nouveau dispositif distributeur peut être appliqué de manière solidaire sur les récipients (C) sous pression avec valve (C1) à pression, du type aérosol, et comprend un corps distributeur (A) apte à être bloqué sur ledit récipient (C).

Ledit corps distributeur (A) comporte substantiellement une partie convexe ou bombée (A2) apte à contenir l'extrémité supérieure du récipient et au moins un tube ou conduit (A1) intégré et solidaire de ladite partie bombée (A2), pour la sortie du fluide réfrigérant conservé dans le récipient (C).

L'intérieur dudit tube (A1) comporte des nervures (A11) servant à retenir au moins un embout en mousse ou filtre (S) cylindrique partiellement inséré en ledit tube.

Selon la solution préférée, en vue de garantir une absorption et un transfert efficace du fluide réfrigérant, ledit embout en mousse ou filtre (S) cylindrique est réalisé en polyuréthane S518, d'environ 7 mm de diamètre et de 18 mm de long.

Entre ledit corps de distribution (A) et ledit récipient (C) est interposé et bloqué un élément ouvre-valve (B) comportant une partie annulaire (B1) insérée entre des cloisons (A22) solidaires du corps de distribution (A) et au moins un conduit (B2) communiquant avec ladite valve (C1), au moins partiellement inséré de manière coaxiale dans ledit tube (A1) d'application du fluide réfrigérant.

Ledit élément ouvre-valve (B) s'appuie sur ladite valve (C1) de manière que la translation vers le bas dudit élément ouvre-valve (B), provoquée typiquement par une force vers le bas exercée sur celui-ci, entraîne l'ouverture de la valve (C1) et

ainsi la sortie du fluide réfrigérant qui, à travers ledit conduit (B2), inséré dans ledit tube (A1), atteint ledit embout en mousse ou filtre (S), qui l'absorbe.

Le nouveau dispositif de distribution comporte aussi au moins un bouchon ou capuchon activateur (T) comprenant une enveloppe (T1) apte à être placée de sorte à fermer le corps distributeur (A), sur lequel elle est fixée de manière amovible, et un conduit intérieur (T2), solidaire de la partie supérieure du bouchon (T), apte à loger ledit tube (A1) du corps distributeur (A).

La paroi cylindrique dudit conduit intérieur (T2) du bouchon (T) comporte, sur le bord inférieur, une ou plusieurs dents ou saillies (T21) aptes à s'insérer dans des fentes ou trous passants correspondants (A21) réalisés sur ladite partie bombée (A2) dudit corps distributeur (A), de façon à s'appuyer sur la partie (B3) dudit élément ouvre-valve (B), en causant dès lors l'ouverture de la valve (C1) et la distribution du fluide.

La sortie du fluide et l'absorption de celui-ci de la part de l'embout en mousse (S) entraîne l'apparition de buée sur la surface intérieure du bouchon (T), à proximité de la partie supérieure (T22) proche dudit embout en mousse (S), indiquant ainsi de manière évidente à l'utilisateur que l'embout en mousse est imbibé.

L'invention prévoit, en outre, que sur la surface intérieure de ladite enveloppe (T1) du bouchon (T) une ou plusieurs nervures (T3) soient présentes, aptes à s'insérer dans des rainures correspondantes (A3) réalisées sur ledit corps distributeur (A), ayant la fonction de guides pour l'alignement et le positionnement correct dudit bouchon (T).

Il est prévu, notamment, que ledit bouchon puisse être aligné et positionné sur ledit corps distributeur dans deux positions différentes. Dans la position de fermeture « OFF » (figures 5a et 6a), le bouchon (T) inséré sur ledit corps distributeur est tourné de manière que lesdites dents (T21) ne soient pas alignées avec lesdites fentes correspondantes (A21) réalisées sur le corps distributeur (A)

et, dès lors, qu'elles ne puissent pas y être insérées pour agir sur ledit élément ouvre-valve (B).

De cette manière, la distribution du fluide est empêchée.

5 Dans la position d'activation « ON » (figures 6b et 5b), le bouchon (T) est tourné de 180° par rapport à la position de fermeture « OFF », de manière que lesdites dents (T21) soient alignées en correspondance desdites fentes (A21).

10 Si une force directe vers le récipient (C) est exercée sur ledit bouchon (T), tel qu'indiqué dans la figure 5c, lesdites dents (T21) viennent s'insérer dans les fentes (A21) et, en appuyant sur ledit élément ouvre-valve (B), provoquent l'ouverture de la valve (C1) et la distribution du fluide.

15 Pour guider l'utilisateur dans l'alignement correct du bouchon sur la position de fermeture ou sur la position d'activation, ledit bouchon (T) et ledit corps distributeur (A) comportent des repères permettant d'aligner le bouchon (T) correctement et de déterminer les deux positions de fermeture « OFF » et d'activation « ON ».

L'invention prévoit, notamment, que ledit bouchon (T) comporte une flèche et/ou un repère (T4) de la position « ON » et une flèche et/ou un repère (T5) de la position « OFF », qui devront être alignés avec le repère (A3) présent sur ledit corps distributeur (A).

20 Par conséquent, en regard de la description qui précède et des dessins annexés, on exprime les revendications suivantes.

REVENDECATIONS

1. Dispositif distributeur pour récipients (C) sous pression de fluides réfrigérants pour la cryothérapie, comportant au moins une valve (C1) d'ouverture/fermeture à pression, **caractérisé en ce qu'il comprend** :

- 5
- au moins un corps distributeur (A) apte à être fixé de manière stable sur ledit récipient (C) ;
 - au moins un élément ouvre-valve (B) situé entre ledit corps distributeur (A) et ledit récipient (C) et s'appuyant sur ladite valve (C1) ;
 - au moins un bouchon (T) ou capuchon de fermeture apte à être placé et fixé
- 10 de manière amovible sur ledit corps distributeur (A) et comportant une ou plusieurs dents ou saillies (T21) s'appuyant sur ledit élément ouvre-valve (B) pour provoquer l'ouverture de la valve (C1) ;

et où au moins un tube ou conduit (A1) d'application du fluide réfrigérant, à l'une des extrémités duquel au moins un embout en mousse ou filtre (S) est

15 partiellement inséré de manière amovible, est intégré et solidaire de manière permanente audit corps distributeur (A).

2. Dispositif distributeur, selon la revendication 1, **caractérisé en ce que** ledit bouchon (T) comporte une enveloppe extérieure (T1) englobant et renfermant ledit corps distributeur (A) et au moins un conduit intérieur (T2),

20 solidaire de la partie supérieure de ladite enveloppe (T1), apte au logement dudit tube (A1), et où la partie supérieure (T22) dudit bouchon (T) est située à proximité dudit embout en mousse ou filtre (S), partiellement inséré en ledit tube (A1), qui est retenu dans la position correcte pendant la distribution du fluide réfrigérant.

3. Dispositif distributeur, selon les revendications 1 et 2, **caractérisé en ce**

25 **que** ledit bouchon (T) est entièrement ou partiellement réalisé en matière plastique transparente pour permettre de voir de l'extérieur l'apparition de la buée au moment de la distribution du fluide réfrigérant.

4. Dispositif distributeur, selon les revendications précédentes, **caractérisé en ce que** ledit élément ouvre-valve (B) comporte au moins un conduit (B2) communiquant avec l'ouverture de ladite valve (C1), au moins partiellement inséré à l'intérieur dudit tube (A1) et apte à véhiculer ledit fluide réfrigérant
- 5 distribué jusqu'audit embout en mousse (S) partiellement inséré en ledit tube (A1).
5. Dispositif distributeur, selon les revendications précédentes, **caractérisé en ce que** ledit embout en mousse ou filtre (S) est réalisé en cellulose ou en mousse à cellules ouvertes ou autre matériau à grande capacité d'absorption et de transfert du fluide réfrigérant.
- 10 6. Dispositif distributeur, selon les revendications précédentes, **caractérisé en ce que** ledit bouchon (T) et/ou ledit corps distributeur (A) et/ou ledit récipient (C) comporte(nt) une ou plusieurs nervures (T3) et/ou rainures (A3) pour guider l'insertion et l'alignement correct dudit bouchon (T) sur ledit corps distributeur (A).
- 15 7. Dispositif distributeur, selon les revendications précédentes, **caractérisé en ce que** ledit corps distributeur (A) comprend une ou plusieurs fentes ou trous passants (A21) pour l'insertion de l'une ou de plusieurs desdites dents ou saillies (T21) réalisées sur le bord inférieur du conduit intérieur (T2) dudit bouchon (T), et où l'une ou plusieurs desdites dents (T21), insérées à travers lesdites fentes
- 20 (A21), s'appuient sur ledit élément ouvre-valve (B) pour provoquer l'ouverture de la valve (C1) et la distribution du fluide réfrigérant.
8. Dispositif distributeur, selon les revendications précédentes, **caractérisé en ce que** lesdites nervures (T3) et/ou rainures (A3) permettent l'insertion et l'alignement dudit bouchon (T) sur ledit élément distributeur (A) en position
- 25 d'activation, de façon à ce que lesdites dents (T21) soient alignées avec lesdites fentes (A21) et, dès lors, puissent y être insérées par la pression du bouchon (T) vers le récipient (C).

5 9. Dispositif distributeur, selon les revendications précédentes, **caractérisé en ce que** lesdites nervures (T3) et/ou rainures (A3) permettent l'insertion guidée et l'alignement dudit bouchon (T) sur ledit élément distributeur (A) en position de fermeture, tournée selon un angle donné par rapport à ladite position d'activation, de façon qu'en position de fermeture lesdites dents (T21) ne soient pas alignées avec lesdites fentes (A21) et, dès lors, ne puissent pas y être insérées.

10 10. Dispositif distributeur, selon les revendications précédentes, **caractérisé en ce que** ledit bouchon (T) et/ou ledit corps distributeur (A) et/ou ledit récipient (C) comporte(nt) une ou plusieurs entailles ou symboles ou tout autre type de repère (A3, T4, T5) pour l'alignement et le positionnement correct du bouchon (T) en position de fermeture ou d'activation.

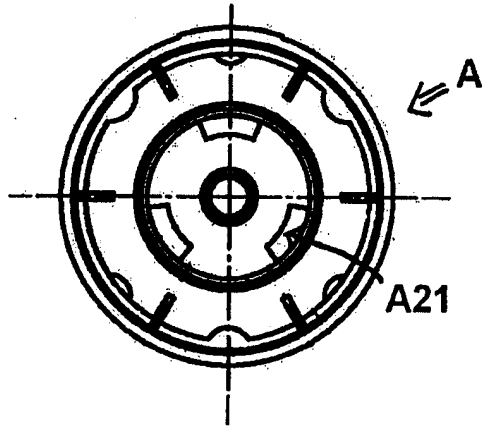


Fig. 1d

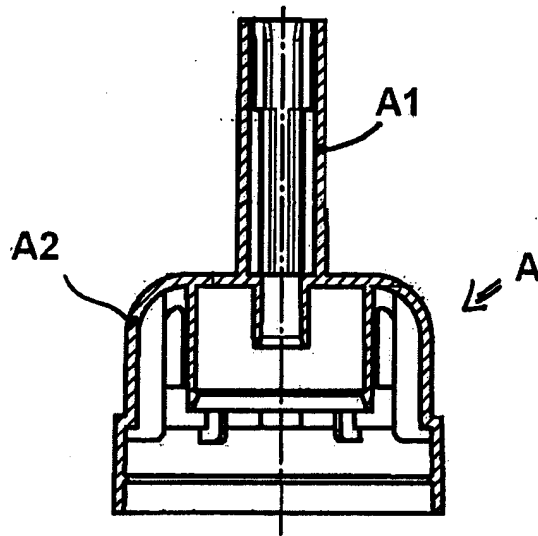


Fig. 1a

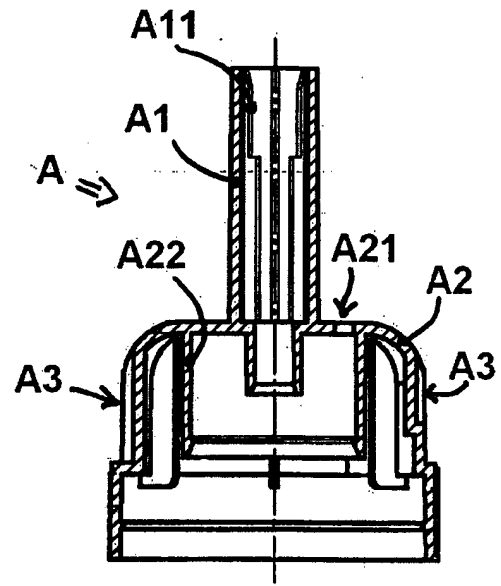


Fig. 1b

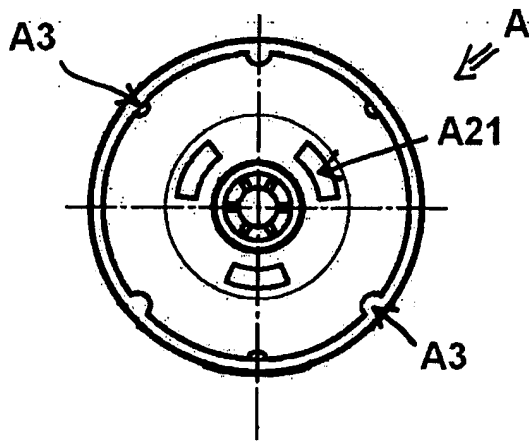


Fig. 1c

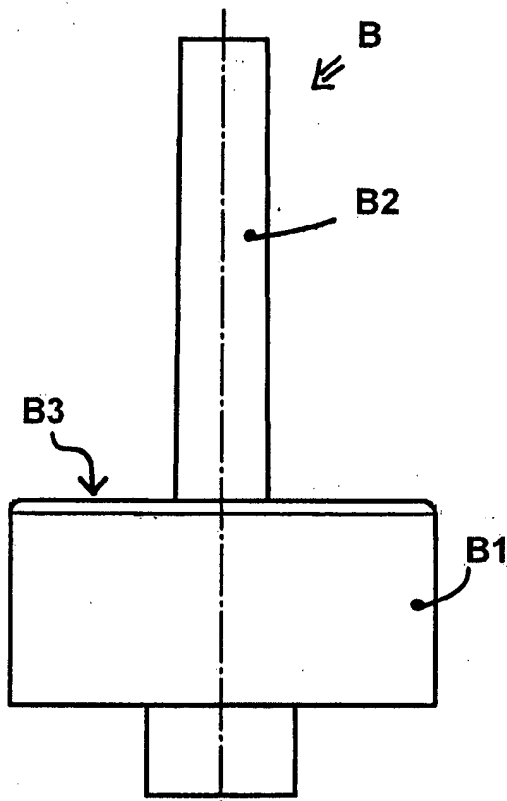


Fig. 2a

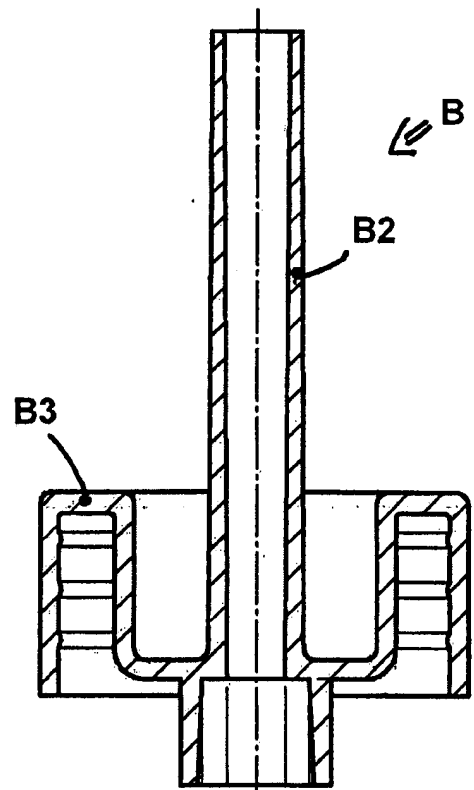


Fig. 2b

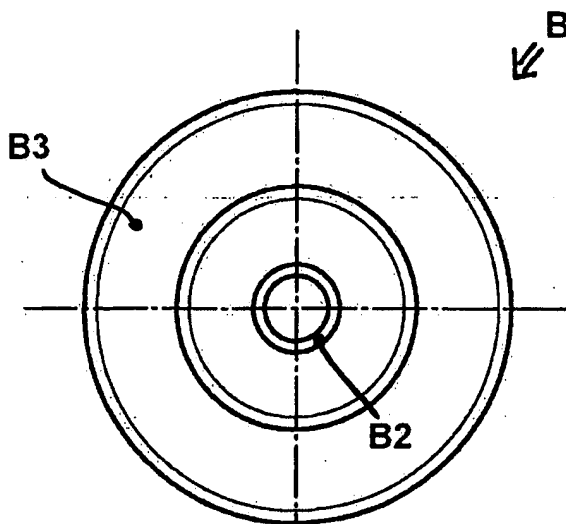


Fig. 2c

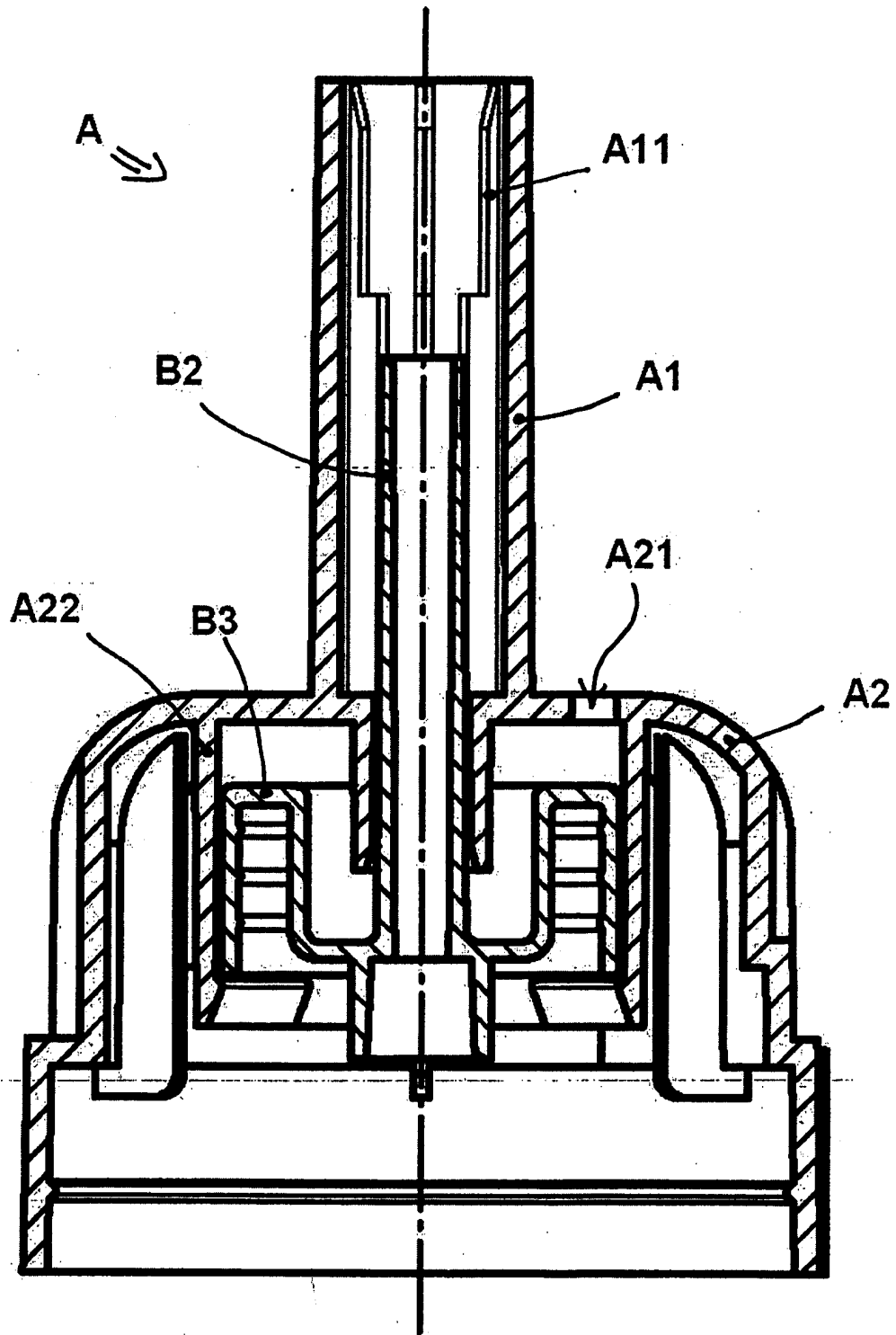


Fig. 3

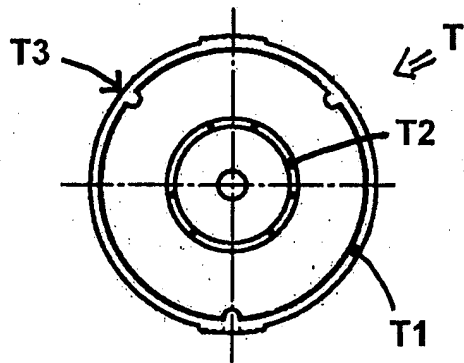


Fig. 4e

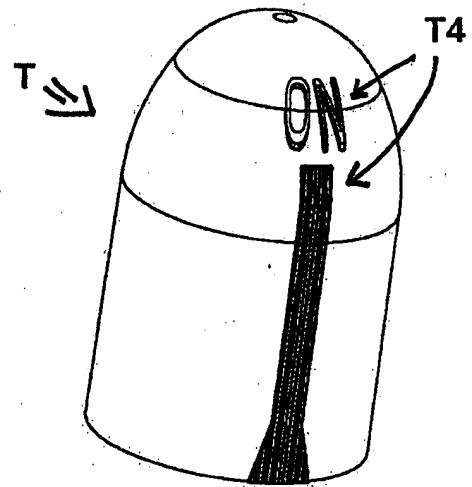


Fig. 4a

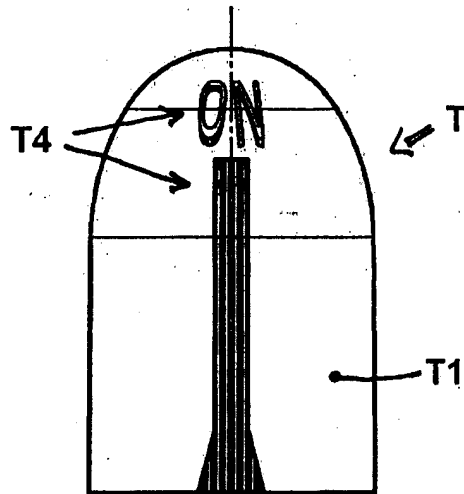


Fig. 4b

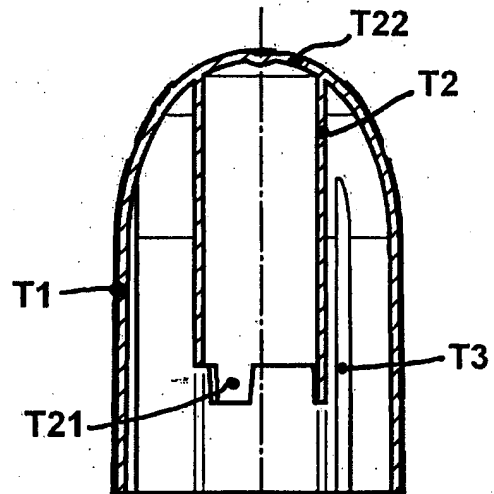


Fig. 4c

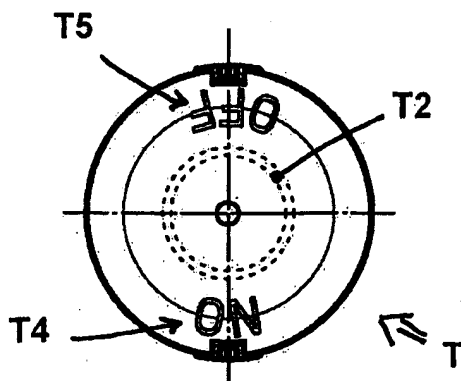


Fig. 4d

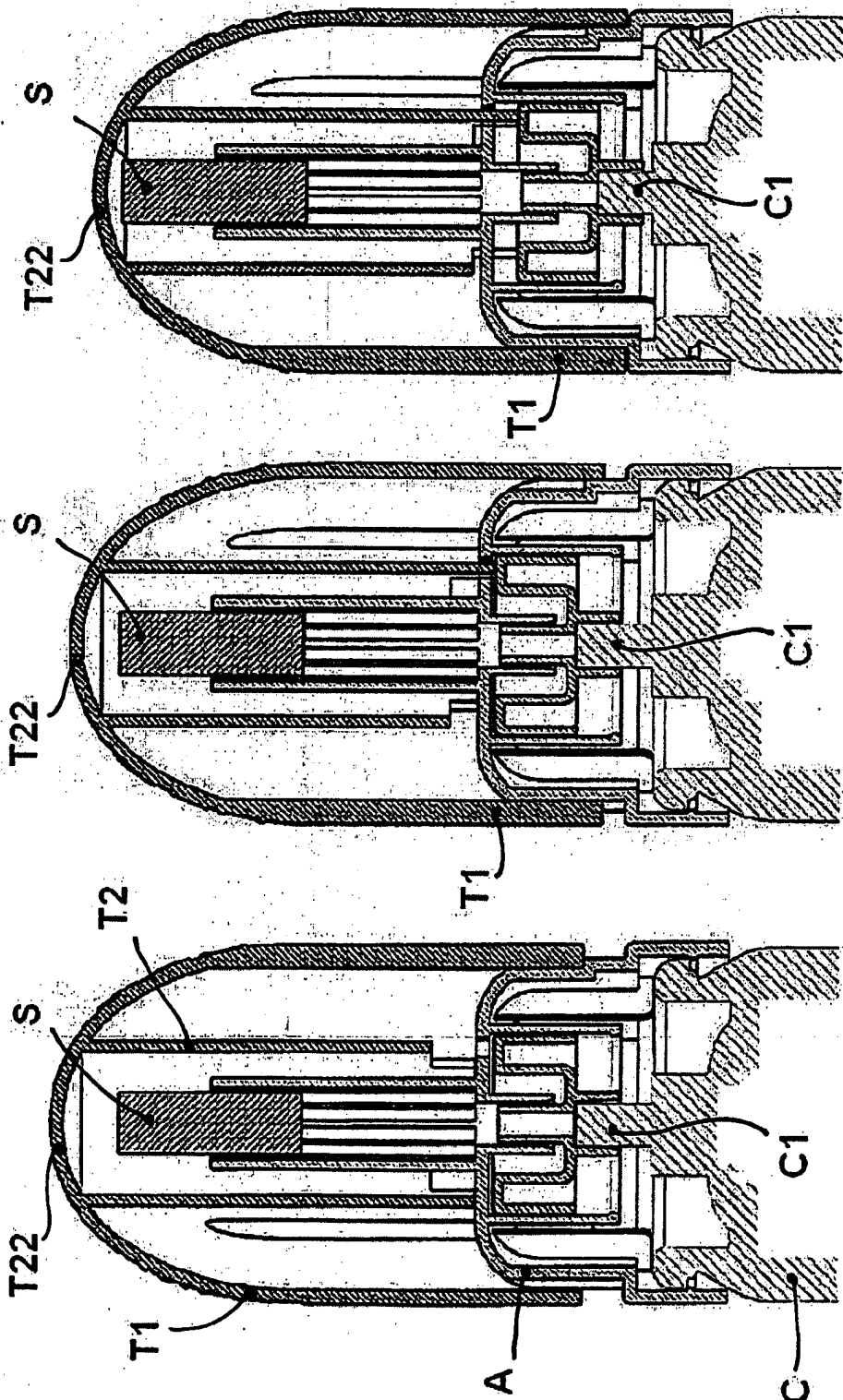


Fig. 5c

Fig. 5b

Fig. 5a

2

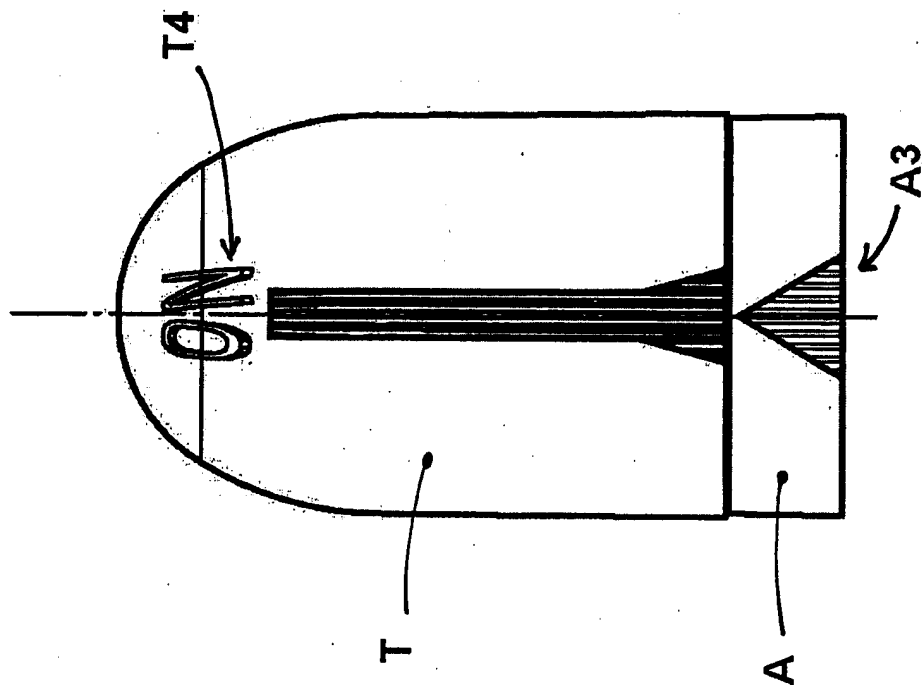


Fig. 6b

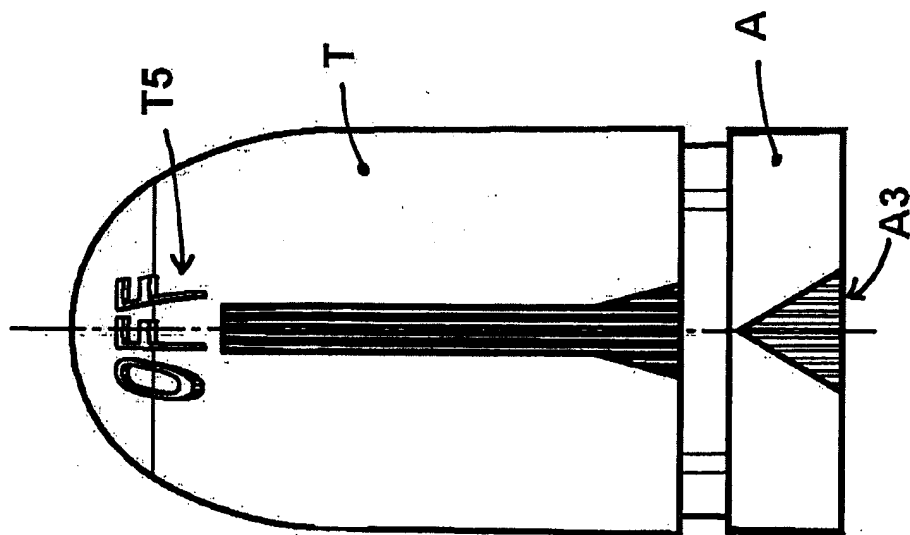


Fig. 6a

2