



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 270 443**

51 Int. Cl.:

G01N 1/18 (2006.01)

B01L 11/00 (2006.01)

B01L 3/00 (2006.01)

G01N 1/34 (2006.01)

A61B 10/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **96946388 .4**

86 Fecha de presentación : **07.06.1996**

87 Número de publicación de la solicitud: **1007935**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **14.06.2000**

54 Título: **Kit de recogida de fluidos y procedimiento.**

30 Prioridad: **07.06.1995 US 474771**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.04.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.04.2007

73 Titular/es: **ADEZA BIOMEDICAL CORPORATION**
1240 Elko Drive
Sunnyvale, California 94089, US

72 Inventor/es: **Charlton, David, E.**

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 270 443 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

Kit de recogida de fluidos y procedimiento.

Campo técnico

La presente invención se refiere al campo de los kits de recogida de fluidos y en una forma de realización preferida se refiere particularmente a kits usados para recoger y almacenar fluidos viscosos mientras que protege los fluidos frente a la contaminación bacteriana.

Antecedentes

La recogida y almacenamiento de muestras biológicas viscosas, tales como saliva, que están sujetas a degradación por bacterias y otros microorganismos es un problema común. Los líquidos viscosos son difíciles de manejar en pipetas y otros aparatos usados normalmente con muestras acuosas menos viscosas. La viscosidad de las muestras también hace difícil mezclar las muestras con conservantes con el fin de protegerlas frente a la descomposición biológica. Tales conservantes (u otros materiales, tales como inhibidores de peptidasas endógenas u otras enzimas presentes en una muestra de origen biológico), que a menudo se secan sobre las superficies de un recipiente en el que se recogerá una disolución acuosa no viscosa, no pueden difundir a través de un líquido viscoso y, por tanto, no protegen las partes interiores del líquido frente a la acción bacteriana.

Se han desarrollado varios sistemas para manejar líquidos viscosos, particularmente saliva y suero sanguíneo. Véase, por ejemplo, Haldopoulos, patente US nº 3.832.141; Ohringer, patente US nº 3.846.077; Breno, patente US nº 4.209.488; Mar, patente US nº 4.644.807; Romer, patente US nº 4.895.808; Seymour, patente US nº 5.268.148; Guirguis, patente US nº 5.215.102; Seymour, patente US nº 5.376.337; y Breno, patente US nº 4.210.623. Sin embargo, aquellos aparatos que se desarrollaron anteriormente en este campo son generalmente dispositivos sofisticados pensados destinados para su utilización por técnicos de laboratorio con experiencia. La presente invención se realizó con un usuario inexperto en mente, particularmente un paciente no entrenado que recoge una muestra de saliva o una muestra de fluido similar en casa en ausencia de cualquier instrucción o entrenamiento diferente de las instrucciones escritas que acompañarán al kit. Es la necesidad de un kit de recogida simplificado y fácil de usar para la recogida y almacenamiento de fluidos viscosos, tales como saliva, lo que ha conducido a la presente invención.

Sumario de la invención

Un objetivo de la presente invención es proporcionar un kit que permite una recogida y almacenamiento simples de fluidos biológicos viscosos, tales como saliva, así como otros fluidos viscosos.

Un objetivo adicional de la invención es proporcionar un sistema de recogida en el que pueda mezclarse completamente un líquido viscoso con un conservante con el fin de evitar la degradación por microorganismos, tales como bacterias, que pueden estar presentes en la muestra.

Estos y otros objetivos de la invención se han alcanzado proporcionando un dispositivo de almacenamiento, filtración y recogida de fluidos y un procedimiento según las reivindicaciones 1 y 17.

Breve descripción de los dibujos

La invención se comprenderá mejor haciendo referencia a la siguiente descripción de formas de rea-

lización específicas en combinación con los dibujos que forman parte de la memoria, en los que:

La figura 1 es una vista en perspectiva de un tubo de almacenamiento y filtración de fluidos interno que forma parte del aparato de la invención. En esta figura, la línea 2-2 muestra el plano de visión en la figura 2.

La figura 2 es una vista en planta de una primera forma de realización del tubo de recogida interno del aparato de la invención.

La figura 3 es una vista en planta de una segunda forma de realización del tubo de recogida interno que muestra la misma vista presentada en la figura 2.

La figura 4 es una vista en planta de un tubo de recogida de fluidos externo de una realización de la invención.

La figura 5 es un dibujo en perspectiva que muestra la interacción del tubo interno y del tubo externo cuando se está transfiriendo fluido desde el tubo de recogida externo hasta el tubo de recogida interno.

La figura 6 es una vista en planta de una primera forma de realización de la invención que muestra una tapa que sella tanto los tubos interno como externo de una realización de la invención.

La figura 7 es una vista en planta de una segunda forma de realización que muestra una segunda tapa que sella tanto los tubos de recogida interno como externo.

La figura 8 es una vista en perspectiva de un kit de recogida de fluidos.

Descripción de formas de realización específicas

A continuación, en referencia en detalle a las realizaciones mostradas en los dibujos con el fin de ilustrar la presente invención, se utilizan los mismos números para mostrar los elementos correspondientes de las diferentes realizaciones en los diferentes dibujos.

El aparato de la invención comprende dos tubos que se ajustan el uno en el otro. El tubo interno 10, denominado como el tubo de almacenamiento y filtración, se muestra en la figura 1 en una vista en perspectiva. Aunque esta realización se muestra como un tubo que presenta una sección transversal circular, la sección transversal puede ser de cualquier forma siempre que el tubo interno se ajuste dentro del tubo externo descrito a continuación. El tubo interno presenta dos extremos, un extremo abierto 12 y un extremo cerrado de manera porosa 14. Por "cerrado de manera porosa" se quiere decir que está presente un material poroso en el extremo 14 del tubo 10 de manera que un líquido puede penetrar a través de los poros del material poroso, que actuará tanto de filtro como de medio mecánico para descomponer productos poliméricos que pueden contribuir a la viscosidad, tales como mucopolisacáridos en la saliva. Por otra parte, el extremo "cerrado de manera porosa" bloquea el paso de sólidos, incluyendo sólidos particulados de tamaño superior a los poros.

En la figura 2 se muestra un detalle del cierre poroso. En esta primera forma de realización, el tubo de recogida y almacenamiento 10 está formado a partir de un tubo de plástico o vidrio único 11, un tapón elastomérico anular 13, y un conducto poroso definido por una abertura 17 externa, un tapón poroso 18 atrapado en el tapón elastomérico anular 13, y un conducto 19 interno. En esta realización el tapón elastomérico 13 presenta una pestaña que pone en contacto las superficies internas del tubo de recogida externo (que va a describirse en relación con la figura 4).

La figura 3 muestra una forma de realización alternativa a partir de la misma vista mostrada en la figura 2. En esta figura todas las partes del tubo de recogida y almacenamiento 10 formado en la figura 2 por el tubo 11 y el tapón elastomérico 13 están en forma de un dispositivo unitario, tal como puede producirse a partir de plástico moldeado. El tapón poroso 18 se inserta entonces en el conducto para proporcionar el cierre poroso descrito anteriormente. Alternativamente, la parte central del extremo poroso del tubo de recogida y almacenamiento 10 puede formarse a partir del mismo material que las paredes tal como un filtro integrado (por ejemplo, inyectando aire o líquidos inertes en esta región durante el procedimiento de moldeo).

La figura 4 muestra una forma de realización del tubo externo 20, denominado como tubo de recogida de muestra. Este tubo presenta un extremo abierto 22 y un extremo cerrado permanentemente 24. En realizaciones preferidas, puede inscribirse o marcarse de otro modo un marcador de volumen en el exterior del recipiente, tal como se muestra en 26 de la figura 4.

La figura 5 muestra los dos tubos del aparato en uso. Se ha recogido una muestra 21 en el tubo externo 20. Se fuerza el tubo interno 10 mediante presión manual hacia el tubo externo 20, forzando la muestra 21 a través del filtro poroso y hacia el interior del tubo interno 10.

En formas de realización preferidas de la invención, la parte inferior exterior del tubo interno 10 presenta una forma para hacer contacto estrechamente con la parte inferior interior del tubo externo 20 de manera que el espacio 38 entre los dos tubos es mínimo cuando el tubo interno 10 se ha forzado hasta la parte inferior del tubo externo 20. El espacio 38 es generalmente inferior a $20 \mu\text{l}$, preferiblemente inferior a $10 \mu\text{l}$, y más preferiblemente inferior a $5 \mu\text{l}$. Esto proporciona una transferencia máxima de fluido hacia la parte de almacenamiento del tubo interno 10.

Tal como se muestra en la figura 6, la tapa 30 cierra tanto el tubo interno 10 como el tubo externo 20 en una operación de cierre única. En esta realización, se proporciona un ajuste a presión mediante un tapón interno 34 que se ajusta al extremo abierto del tubo interno 10 y un anillo 32 anular que se ajusta entre los tubos externo e interno. El ajuste a presión es preferiblemente más ceñido para el tubo externo y más holgado para el tubo interno de modo que los dos tubos no se separan el uno del otro durante la retirada de la tapa 30.

En la figura 7, se muestra una forma de realización alternativa para una tapa y un sistema de almacenamiento. En esta forma de realización, el tubo interno 10 es algo más largo que el tubo externo 20 y el tapón interno 34 se proyecta algo desde la parte inferior de la tapa 30, permitiendo así que la tapa se inserte en primer lugar en el tubo interno para facilidad de manejo. El anillo 32 anular funciona de la misma manera, pero la tapa se fija al tubo externo 20 mediante un cierre 36 de tipo rosca con pasos de rosca que coinciden en la tapa 30 y en el tubo externo 20. Al igual que antes, el tubo interno se sujeta en su sitio mediante un ajuste a presión holgado. Variaciones similares en la estructura de la tapa serán evidentes para los expertos en la tecnología de recipientes a partir de estos ejemplos.

Existen sistemas de filtración de tipo pistón similares a los mostrados en la figura 5 en la técnica an-

terior, pero no en un sistema de recogida y almacenamiento permanente. Por ejemplo, la patente US nº 3.832.141 muestra un tubo de filtración interno y un tubo de recogida externo similares de algún modo al aparato de la invención. Sin embargo, el aparato no está diseñado para recoger y almacenar muestras y de hecho está específicamente diseñado de modo que los tubos interno y externo puedan separarse el uno del otro después de que la muestra se recoja en el tubo interno. También se muestra un sistema similar en las figuras 23 a 26 de la patente US nº 5.268.148. De nuevo, el sistema no se diseña para almacenamiento de muestras y contiene además un secante para saliva ubicado en el tubo externo que pone como ejemplo muchas de las desventajas de la técnica anterior. De hecho, la mayoría si no todos los dispositivos de la técnica anterior muestran un secante poroso de algún tipo que se usa para recoger muestras de saliva. Aunque tales almohadillas pueden utilizarse fácilmente para recoger saliva insertando la almohadilla en la boca de un paciente, es imposible medir de manera precisa la cantidad de fluido que se recoge en tal material poroso. Por ejemplo, un paciente con sequedad de boca podría solamente humedecer un poco una almohadilla porosa, mientras que un paciente con flujo de saliva normal podría proporcionar dos o más veces más saliva en la almohadilla del mismo tamaño. En cambio, el tubo de recogida externo simple 20 de la presente invención, con una marca 26 opcional que muestra el volumen deseado de muestra, permite que se recoja un volumen conocido de saliva. Proporcionando un tubo de recogida y filtración de tipo pistón 10 que se ajusta estrechamente al vial de recogida, puede forzarse toda o casi toda la muestra a través del filtro poroso en el extremo del tubo de recogida 10 y hacia el tubo de recogida interno, en el que permanecerá la muestra tal como se muestra en las figuras 6 y 7. Dado que se ha forzado a la muestra a pasar a través del tapón poroso (filtro) 18, el aparato de la presente invención proporciona un mezclado completo de la muestra con cualquier material soluble ubicado en el filtro 18 que podría desearse que se mezcle con la muestra. Por ejemplo, puede incluirse en el filtro un conservante para proteger fluidos biológicos frente a la degradación. Mientras que los dispositivos de recogida anteriores para fluidos no viscosos proporcionaban un material soluble recubierto sobre las paredes de un recipiente de recogida, tal sistema no sería apropiado para fluidos viscosos, tal como se pretende que sean las muestras utilizadas en los dispositivos de la presente invención. La difusión sólo se produce lentamente en muestras viscosas, y un conservante u otro material recubierto sobre las paredes de un vial de recogida no penetrarían fácilmente en todas las partes de una muestra. Esto es particularmente cierto en saliva, que contiene mucopolisacáridos y glucoproteínas, que impiden la difusión. También a veces estos materiales coagulan en estructuras de tipo red que impide adicionalmente la difusión. Forzando la saliva o un fluido similar a través de un disco o filtro poroso tal como se describió anteriormente, no solo se mezclará bien la saliva con un conservante u otro agente químico ubicado en forma seca sobre el filtro, sino que se descompondrán los mucopolisacáridos y glucoproteínas para proporcionar un fluido menos viscoso cuando la saliva está presente en el tubo de recogida interno.

El filtro o tapón poroso utilizado en el aparato de

la invención puede seleccionarse para una viscosidad particular y el tipo de muestra que se esté recogiendo. La variedad de tamaños de poro y volúmenes huecos que pueden utilizarse pueden verse cuando se considera la saliva como un ejemplo. Se ha mostrado que tamaños de poro inferiores a 1 micra funcionan, mientras que poros de 100 micras también parecen ser útiles, aunque se acercan al límite para descomponer los mucopolisacáridos y glucoproteínas tal como se describió anteriormente. Se prefieren tamaños de poro en el intervalo de 25 a 50 micras para impedir la obstrucción que se produce a veces con tamaños de poro inferiores. Sin embargo, un filtro de 2 partes con un filtro grueso externo sobre un filtro interno de 1 micra funcionaría satisfactoriamente, ya que el filtro grueso externo previene la obstrucción del filtro interno más fino.

El apriete de ajuste con el que el tubo interno está en contacto con el tubo externo variará dependiendo de la viscosidad del fluido y el grosor del filtro. La característica principal de ajuste que se requiere para el buen funcionamiento es que el filtro sea lo suficientemente poroso como para proporcionar menos resistencia al fluido para la muestra deseada recogida en el tubo externo que la resistencia al fluido que está presente en las ubicaciones en las que los dos tubos están en contacto de manera deslizante entre sí. Se prefieren materiales elastoméricos para el contacto deslizante, dado que no requieren tolerancias de fabricación pequeñas. Sin embargo, si la tolerancia de fabricación es alta, pueden utilizarse incluso materiales rígidos para proporcionar el contacto deslizante.

Aunque los ejemplos anteriores muestran tubos con secciones transversales circulares y las correspondientes estructuras de tipo pistón de formas circulares, son posibles otras formas siempre que el tubo interno o alguna parte del mismo tal como el tapón elastomérico mostrado en la figura 2 esté en contacto de manera deslizante con las superficies interiores del tubo externo en todas las ubicaciones, de modo que se fuerza la muestra a través del filtro poroso y no escape alrededor de los bordes del tubo interno en los que el tubo interno está en contacto con las paredes interiores del tubo externo.

Pueden estar presentes sobre el filtro cualquier número de productos de modo que se mezclarán con la muestra, dependiendo de la muestra en particular que se esté recogiendo. Para muestras biológicas, esto incluirá generalmente un conservante. Ejemplos de

conservantes incluyen azida de sodio (NaN_3) y una combinación de 5-cloro-2-metil-4-isotiazolin-3-ona y 2-metilisotiazolin-3-ona (PROCLON™). Un conservante particularmente preferido para la saliva es time-ro-sal. Las características de funcionamiento general de los conservantes son que sean solubles en el fluido con el que van a mezclarse y que sean suficientemente estables para almacenarse en las condiciones en las que se utilizará el kit de recogida. Dado que estas condiciones variarán con la muestra y con la manera en la que se recoge la muestra, pueden utilizarse una amplia variedad de agentes. Por ejemplo, un kit de recogida para el uso doméstico puede refrigerarse, lo que proporcionará condiciones de almacenamiento relativamente suaves y permitirá que se utilicen conservantes razonablemente delicados. Un kit de prueba diseñado para funcionamiento *in situ* puede estar sujeto a una variedad de temperaturas y humedades diferentes y por tanto limitaría los conservantes utilizados en tal kit.

Otros materiales que pueden estar presentes en el filtro incluyen un colorante, que hace posible determinar fácilmente si ha tenido lugar un mezclado uniforme. Ejemplos de colorantes incluyen cualquiera de los numerosos colorantes habituales expuestos en catálogos de colorantes habituales, seleccionados para ser solubles en el material que se esté recogiendo. Un colorante particularmente útil para la recogida de saliva es el FD&C azul nº 1. La característica esencial del conservante es que sea soluble en el líquido que se esté recogiendo.

Los aparatos de recogida individuales de la invención pueden almacenarse en un kit de recogida de fluidos que comprende múltiples tubos de los dos tipos descritos anteriormente y múltiples tapas tal como se representan en la figura 8. El kit comprenderá normalmente un recipiente 39 adaptado para alojar los tubos y tapas de manera fácilmente accesible (normalmente del tipo utilizado en una gradilla para tubos de ensayo en el que los tubos individuales se insertan en los orificios en un dispositivo de tipo gradilla, normalmente compuesto por cartón en un kit de recogida comercial). Los tubos individuales pueden presentar etiquetas integradas para facilitar su utilización (por ejemplo, conteniendo espacios para el nombre del paciente y la fecha y hora de recogida), y pueden incluirse en la caja que alberga los tubos individuales instrucciones por escrito adaptadas para el tipo particular de muestra.

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo de almacenamiento, filtración y recogida de fluidos, **caracterizado** porque presenta:

un primer tubo (20) que presenta un primer extremo plano cerrado (24), un segundo extremo abierto (22), unas superficies de la pared del tubo internas, y un diámetro interno;

un segundo tubo (10) que presenta una parte de almacenamiento de fluido y que presenta un primer extremo plano cerrado (14) de manera porosa mediante un filtro (18) y un segundo extremo abierto (12) y que presenta un diámetro externo menor que dicho diámetro interno de dicho primer tubo (20), entrando en contacto asimismo dicho segundo tubo (10) de manera deslizante con dichas superficies de la pared del tubo internas de dicho primer tubo (20) en dicho primer extremo plano (14) de dicho segundo tubo (10) cuando dicho segundo tubo (10) se inserta en dicho primer tubo (20) para transportar el fluido recogido en dicho primer tubo (20) a través de dicho filtro (18) y en la parte de almacenamiento de fluido de dicho segundo tubo (10); y

una tapa (30) adaptada para sellar dicho segundo extremo abierto (22) de dicho primer tubo (20) y dicho segundo extremo abierto (12) de dicho segundo tubo (10) en una operación de cierre única mientras dicho segundo tubo (10) se inserta en dicho primer tubo (20) para formar un dispositivo de almacenamiento cerrado, proporcionando de este modo dicho dispositivo de almacenamiento dicha parte de almacenamiento de fluido que es capaz de contener un fluido atrapado en dicha parte de almacenamiento de fluido de dicho segundo tubo (10).

2. Dispositivo según la reivindicación 1, **caracterizado** porque dicho filtro (18) está dispuesto en un sellado tubular para formar un tapón (13) anular, presentando dicho tapón (13) una pestaña (15) que entra en contacto de manera deslizante con dichas superficies de la pared del tubo internas de dicho primer tubo (20) cuando se inserta en dicho segundo extremo abierto (22) de dicho primer tubo (20).

3. Dispositivo según las reivindicaciones 1 ó 2, **caracterizado** porque dicho segundo tubo (10) y dicho sellado tubular que forma un tapón (13) anular con una pestaña (15) están formados de manera íntegra.

4. Dispositivo según la reivindicación 1, **caracterizado** porque dicho filtro (18) es suficientemente poroso como para proporcionar menos resistencia al fluido a un líquido situado en dicho primer tubo (20) que la resistencia al fluido en la ubicación en la que dicho segundo tubo (10) entra en contacto de manera deslizante con dicho primer tubo (20).

5. Dispositivo según la reivindicación 1, **caracterizado** porque dicho filtro (18) presenta unos poros con un diámetro efectivo inferior a 100 micras.

6. Dispositivo según la reivindicación 1, **caracterizado** porque dicho filtro (18) presenta unos poros con diámetros efectivos comprendidos entre 1 y 50 micras.

7. Dispositivo según la reivindicación 1, **caracterizado** porque comprende asimismo un conservante dispuesto en dicho filtro (18).

8. Dispositivo según la reivindicación 7, **caracterizado** porque dicho conservante es soluble en saliva.

9. Dispositivo según la reivindicación 8, **caracterizado** porque dicho conservante es timerosal.

10. Dispositivo según la reivindicación 1, **caracterizado** porque comprende asimismo un colorante dispuesto en dicho filtro (18).

11. Dispositivo según la reivindicación 10, **caracterizado** porque dicho colorante es soluble en saliva.

12. Dispositivo según la reivindicación 11, **caracterizado** porque dicho colorante es un colorante azul.

13. Dispositivo según la reivindicación 1, **caracterizado** porque dicho segundo tubo (10) es sustancialmente igual en longitud a una distancia medida en el interior de dicho primer tubo (20) desde dicho primer extremo plano cerrado (24) hasta dicho segundo extremo abierto (22) de dicho primer tubo (20).

14. Dispositivo según la reivindicación 1, **caracterizado** porque dicha tapa (30) comprende asimismo pasos de rosca y dicho primer tubo (20) comprende asimismo unos pasos de rosca en dicho extremo abierto (22) de dicho primer tubo (20) que se ajusta a dichos pasos de rosca de la tapa.

15. Dispositivo según la reivindicación 1, **caracterizado** porque dicha tapa (30) cierra dichos primer y segundo tubos (20, 10) con un ajuste de fricción.

16. Dispositivo según la reivindicación 1, **caracterizado** porque la superficie interior de dicha tapa (30) comprende una proyección anular en su superficie interior que se ajusta entre dicho extremo abierto (22) de dicho primer tubo (20) y dicho extremo abierto (12) de dicho segundo tubo (10).

17. Procedimiento de recogida y almacenamiento de un fluido, **caracterizado** porque presenta las etapas siguientes:

recoger dicho fluido en un primer tubo (20) que presenta un primer extremo plano cerrado (24), un segundo extremo abierto (22), unas superficies de la pared del tubo internas, y un diámetro interno;

insertar en dicho primer tubo (20) un dispositivo de sujeción y filtración interno que comprende un segundo tubo (10) que presenta una parte de almacenamiento de fluido y que presenta un primer extremo plano (14) cerrado de manera porosa por un filtro (18) y un segundo extremo abierto (12) y que presenta un diámetro externo menor que dicho diámetro interno de dicho primer tubo (20), entrando en contacto asimismo dicho segundo tubo (10) de manera deslizante con dichas superficies de la pared del tubo internas de dicho primer tubo (20) en dicho primer extremo plano (14) de dicho segundo tubo (10) cuando dicho segundo tubo (10) se inserta en dicho primer tubo (20), forzando de este modo al fluido recogido en dicho primer tubo (20) a través de dicho filtro (18) hacia la parte de almacenamiento de fluido de dicho segundo tubo (10); y

sellar dicho primer tubo (20) y dicho segundo tubo (10) con una tapa (30) adaptada para sellar dicho segundo extremo abierto (22) de dicho primer tubo (20) y dicho segundo extremo abierto (12) de dicho segundo tubo (10) en una operación de cierre única para formar un dispositivo de almacenamiento cerrado, conteniendo de este modo dicho dispositivo de almacenamiento dicho fluido atrapado en dicha parte de almacenamiento de fluido de dicho segundo tubo (10).

18. Procedimiento según la reivindicación 17, **caracterizado** porque dicho fluido se recoge en dicho primer tubo (20) hasta una marca (26) de volumen predeterminada sobre dicho tubo.

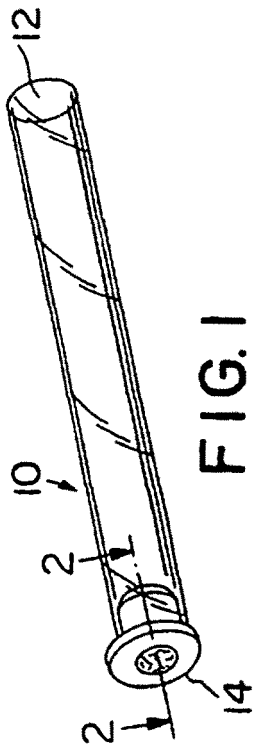


FIG. 1

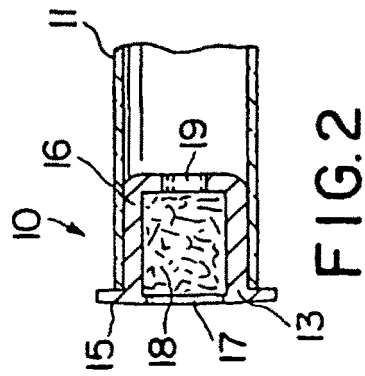


FIG. 2

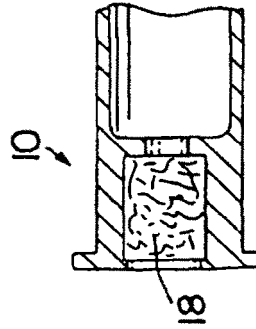


FIG. 3

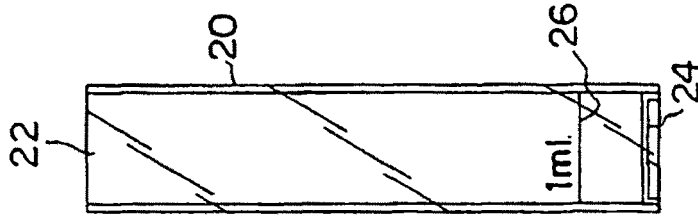


FIG. 4

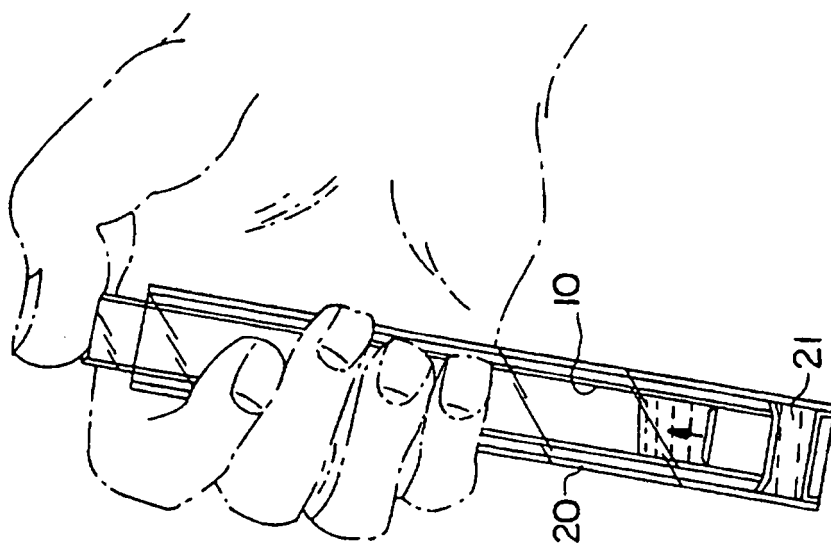


FIG. 5

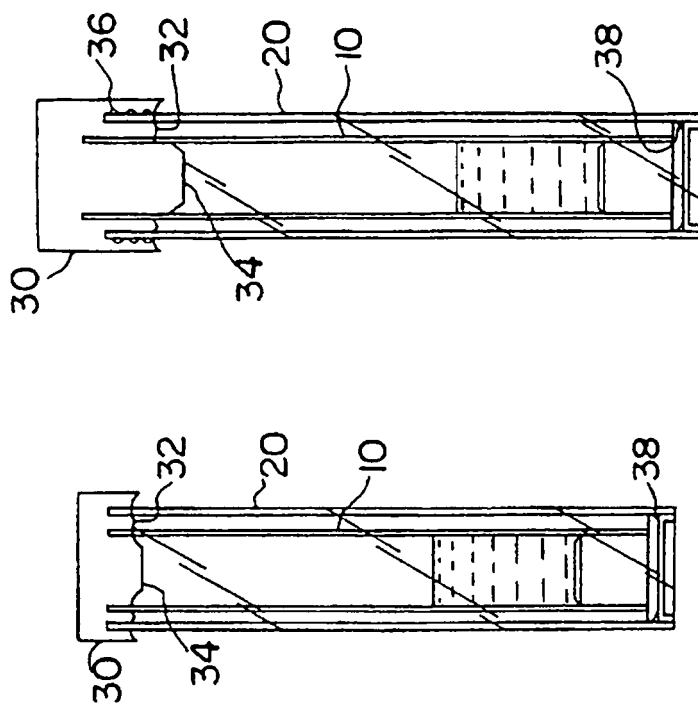


FIG. 7

FIG. 6

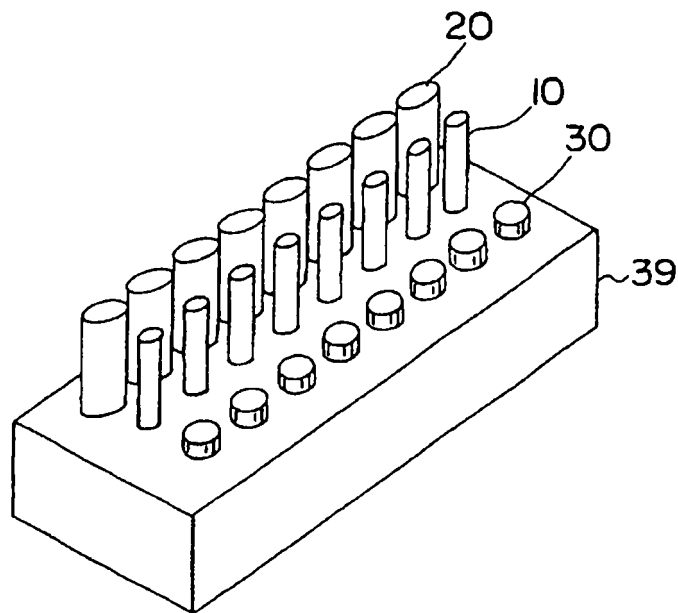


FIG. 8