

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 644 757**

51 Int. Cl.:

G01N 1/38 (2006.01)

G01N 33/49 (2006.01)

B01F 3/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.08.2013 PCT/US2013/057202**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.04.2014 WO14051926**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.08.2013 E 13842653 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.09.2017 EP 2901155**

54 Título: **Bobina de equilibrio de gases para proporcionar, en tiempo real, una disolución calibradora de gases**

30 Prioridad:
25.09.2012 US 201213626143

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.11.2017

73 Titular/es:
**NOVA BIOMEDICAL CORPORATION (100.0%)
200 Prospect Street
Waltham, MA 02454-9141, US**

72 Inventor/es:
MULHERN, EDWARD J.

74 Agente/Representante:
ELZABURU, S.L.P

ES 2 644 757 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

Bobina de equilibrio de gases para proporcionar, en tiempo real, una disolución calibradora de gases

Antecedentes de la invención

1. Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere generalmente a patrones de calibración para electrodos. Particularmente, la presente invención se refiere a líquidos de control de gases para control de calidad y/o calibración de equipos analizadores de gases tales como analizadores de gases en sangre y analizadores de gases en agua.

2. Descripción de la técnica anterior

- 10 Se usan diversos dispositivos de análisis de fluidos en el ensayo y medida de niveles de gases y/o electrolitos en fluidos. Estos dispositivos se usan, por ejemplo, en aplicaciones médicas y medioambientales para medir los niveles de gases y/o electrolitos en sangre, orina, agua, y otros fluidos.

- 15 Los dispositivos de análisis de fluidos deben calibrarse frecuentemente cuando se usan para ensayar muestras de fluidos. Es práctica común utilizar disoluciones de control para verificar la exactitud y fiabilidad de estos dispositivos de análisis. Por ejemplo, los analizadores de gases en sangre incluyen típicamente electrodos que miden el pH, la presión parcial de dióxido de carbono ($p\text{CO}_2$) y la presión parcial de oxígeno ($p\text{O}_2$) de una muestra de sangre. Tales electrodos se calibran típicamente antes del uso para medir una muestra de sangre.

- 20 La calibración de un electrodo implica poner en contacto el electrodo con disoluciones o gases patrón que tienen concentraciones conocidas de la sustancia que se analiza. El electrodo proporciona una respuesta eléctrica que se usa para generar una pendiente de calibración. El electrodo se pone en contacto después con la muestra a medir, lo que genera una respuesta eléctrica adicional. La pendiente de calibración se usa para convertir la respuesta eléctrica en la concentración de la sustancia en la muestra. Por ejemplo, los electrodos en los analizadores de gases en sangre se calibran periódicamente porque la respuesta proporcionada por un electrodo para una muestra particular tiende a derivar (es decir, variar) con el paso del tiempo.

- 25 Típicamente, un recipiente de referencia o calibración contiene una disolución de referencia o calibración que contiene gases, tales como oxígeno y dióxido de carbono, en disolución a presiones parciales conocidas. Debido a que estas presiones parciales son conocidas en un grado relativamente preciso, la disolución de referencia o calibración puede usarse para calibrar de manera exacta la máquina de análisis de fluidos después de que se han ensayado muestras de fluidos.

- 30 Se han usado disoluciones acuosas tonomedidas de gases envasadas en recipientes sellados como patrones de calibración para electrodos de oxígeno y dióxido de carbono. El entorno de fabricación para las disoluciones tonomedidas de gases requiere un control preciso de la temperatura y la presión para asegurar la exactitud de los patrones de calibración. Es necesario también equilibrar estas disoluciones tonomedidas a una temperatura conocida antes de usarlas para calibrar los electrodos en el analizador.

- 35 Se han propuesto otros productos de control de gases en líquidos que están basados en componentes de la sangre humana o componentes propuestos para uso como sustitutos de la sangre, tales como emulsiones de fluorocarbonos y compuestos de silicona.

Algunas disoluciones de control/calibración se han proporcionado en ampollas selladas, herméticas a los gases, y contienen concentraciones conocidas de oxígeno y dióxido de carbono disueltos.

- 40 Analizadores tales como, por ejemplo, analizadores de gases en sangre usan diversos métodos para envasar fluidos de calibración para que los niveles de gases disueltos sean estables durante un periodo de tiempo; típicamente, la vida útil de estos fluidos de calibración es dieciocho (18) meses o más. Los materiales de la bolsa/recipientes y los accesorios para acceder al contenido de la bolsa/recipientes se seleccionan para minimizar la difusión de gases hacia dentro o bien hacia fuera de la bolsa/recipientes que depende de diversos factores tales como la presión atmosférica y la temperatura.

- 45 La patente de EE.UU. 4.704.893 B describe un dispositivo para equilibrar pequeñas cantidades de un reactivo líquido o una disolución de ensayo con un líquido que contiene gas o un gas. Un tubo con una parte helicoidal lleva el líquido de ensayo y tiene una pared permeable a los gases en la parte helicoidal. La parte helicoidal está situada en una cámara de gases que contiene un gas o un líquido que contiene un gas. En una realización, se coloca un intercambiador de calor delante de la parte helicoidal para controlar la temperatura del reactivo líquido dentro de la
50 parte helicoidal antes del paso a la cámara de gases.

Compendio de la invención

Las disoluciones de calibración y/o control de la técnica anterior sufren diversas desventajas. Por ejemplo, los líquidos acuosos de control de gases disponibles y preparados en el mercado imitan adecuadamente niveles dados

de sangre para pH y pCO₂ pero no tienen una capacidad amortiguadora del oxígeno adecuada, ya que son incapaces de disolver una cantidad adecuada de oxígeno. Tales controles son propensos a la inexactitud en presencia de cantidades relativamente pequeñas de contaminación de oxígeno exterior y también pueden indicar falsamente ciertos tipos de malfunciones del instrumento.

5 Las disoluciones de calibración/control a base de emulsiones tienen una desventaja donde burbujas en las cámaras de medida del equipo analizador crean dificultades de limpieza y causan transferencia de control a muestra. Preparar muestras de control en el momento de la calibración tiene sus propias desventajas. Esto da lugar a problemas que implican un trabajo extraordinariamente grande, equipos extra caros e incertidumbre, dado que el procedimiento de preparación es técnicamente bastante complicado.

10 Los materiales y accesorios usados en los recipientes para disoluciones de calibración diseñados para minimizar la difusión de gases también sufren desventajas. Mantener el oxígeno a un nivel estable en un envase de calibración durante periodos de tiempo largos es particularmente desafiante, especialmente cuando las diferencias en equilibrio entre la atmósfera y el reactivo almacenado pueden ser grandes. Además, la reactividad del oxígeno al material de recipiente o a los reactivos es también muy desafiante.

15 Es un objeto de la presente invención proporcionar un patrón de calibración de gases no preparado previamente y no envasado previamente en un reactivo líquido y/o disolución de calibración/patrón para uso en un analizador gas-líquido.

La presente invención consigue estos y otros objetivos proporcionando un dispositivo capaz de llevar los valores de gases disueltos en un reactivo líquido y/o disolución de calibración/patrón a un nivel controlado en tiempo real con el fin de usar el reactivo o líquido para fines de calibración de gases.

20 A grandes rasgos, la presente invención emplea un tubo permeable a los gases de paredes finas, largo, envuelto alrededor de un mandril de temperatura controlada, calentado, mantenido a una temperatura elevada tal como, por ejemplo, 37°C; llamado también bobina de equilibrio gas-líquido para proporcionar, en tiempo real, una disolución calibradora de gases para uso en un analizador gas líquido. El entorno de gases que rodea inmediatamente el mandril y el tubo es controlado estrechamente también con respecto a la temperatura y concentración de gases. Un ejemplo de un gas fácilmente disponible y barato utilizable en la presente invención es el aire atmosférico. El material del tubo se selecciona para alta permeabilidad a los gases tal como, por ejemplo, alta permeabilidad al oxígeno. Cuando un reactivo y/o disolución de calibración se hace pasar a través de la bobina a temperatura elevada, el reactivo y/o disolución de calibración asume rápidamente un nuevo equilibrio en base a la presión atmosférica, la temperatura y el porcentaje de gas en el espacio que rodea el tubo. Conociendo la presión atmosférica exacta o la presión gaseosa dentro de la cámara en la que están situados el mandril y el tubo, puede calcularse el valor de gas exacto en ese momento y, por tanto, puede usarse para fines de calibración.

25 El grosor de la pared del tubo permeable a los gases es un compromiso entre que ser más fino es mejor para la difusión de los gases, y el colapso de la pared en el vacío causado por una bomba peristáltica. La combinación de material, temperatura y vacío define los parámetros para determinar un grosor de pared utilizable. El diámetro interno del tubo permeable a los gases es un compromiso entre que ser más grande es mejor para la pérdida de cabezal en el vacío causado por la bomba peristáltica, y que ser más pequeño es mejor para el área de superficie expuesta por volumen dado. De todas las variables (es decir, material del tubo, grosor, longitud del tubo, tiempo de residencia de la disolución en el tubo, temperatura, etc.), la temperatura es el efecto de primer orden. A temperaturas bajas, el equilibrio se consigue muy lentamente, porque la difusión es dependiente de la temperatura. Se ensayaron diversos fluidos con valores de gas tan bajos como 100 mm Hg y tan altos como 220 mm Hg y se llevaron al equilibrio a una temperatura dada. Las temperaturas más bajas tardaron mucho más tiempo, pero las temperaturas más altas fueron rápidas.

30 En un aspecto, la presente invención proporciona un dispositivo de equilibrio gas-disolución de acuerdo con la reivindicación 1.

En una realización de la presente invención, el gas dentro de la carcasa es oxígeno atmosférico y la carcasa tiene aberturas para facilitar el equilibrado entre el espacio interno dentro de la carcasa y la atmósfera.

35 En otra realización de la presente invención, el tubo permeable a los gases está hecho de un material que tiene una permeabilidad a los gases relativamente alta para el oxígeno o dióxido de carbono en el intervalo de aproximadamente $0,6 \times 10^{-13} \text{ cm}^3 \cdot \text{cm cm}^{-2} \text{ s}^{-1} \text{ Pa}^{-1}$ a aproximadamente $10 \times 10^{-13} \text{ cm}^3 \cdot \text{cm cm}^{-2} \text{ s}^{-1} \text{ Pa}^{-1}$ a 25°C para una película de 25 micrómetros de grosor. Se apunta que la especificación de permeabilidad a los gases del material del tubo se usa como un indicador del tipo de tubo utilizable en la presente invención. Si un material particular tiene un valor de permeabilidad a los gases a 25°C para una película de 25 micrómetros de grosor dentro de o cerca del intervalo especificado, entonces el tubo hecho de ese material particular sería utilizable en la presente invención.

40 Para los fines de esta memoria descriptiva y reivindicaciones, todos los valores de permeabilidad son valores para una película de 25 micrómetros de grosor a 25°C.

En una realización adicional de la presente invención, el tubo permeable a los gases está hecho de un material que tiene una permeabilidad al oxígeno igual a o mayor que aproximadamente $0,6 \times 10^{-13} \text{ cm}^3 \cdot \text{cm cm}^{-2} \text{ s}^{-1} \text{ Pa}^{-1}$,

ES 2 644 757 T3

preferiblemente igual a o mayor que aproximadamente $3 \times 10^{-13} \text{ cm}^3 \cdot \text{cm cm}^{-2} \text{ s}^{-1} \text{ Pa}^{-1}$ y, más preferiblemente igual a o mayor que $7 \times 10^{-13} \text{ cm}^3 \cdot \text{cm cm}^{-2} \text{ s}^{-1} \text{ Pa}^{-1}$.

En aún una realización adicional de la presente invención, el tubo permeable a los gases está hecho de un material que tiene una permeabilidad al oxígeno igual a aproximadamente $3 \times 10^{-13} \text{ cm}^3 \cdot \text{cm cm}^{-2} \text{ s}^{-1} \text{ Pa}^{-1}$.

- 5 En aún otra realización de la presente invención, el tubo permeable a los gases está hecho de un material que tiene una permeabilidad al oxígeno en el intervalo de aproximadamente $3 \times 10^{-13} \text{ cm}^3 \cdot \text{cm cm}^{-2} \text{ s}^{-1} \text{ Pa}^{-1}$ a aproximadamente $7 \times 10^{-13} \text{ cm}^3 \cdot \text{cm cm}^{-2} \text{ s}^{-1} \text{ Pa}^{-1}$.

- 10 En otra realización de la presente invención, el tubo permeable a los gases tiene un grosor de pared en el intervalo de 0,28 mm a 0,36 mm (0,011 pulgadas a 0,014 pulgadas), o en el intervalo de 0,30 mm a 0,33 mm (0,012 pulgadas a 0,013 pulgadas).

En otra realización de la presente invención, el tubo permeable a los gases tiene un grosor de pared suficiente para impedir el colapso de la pared cuando el tubo es sometido a un efecto de vacío desde una bomba peristáltica a la vez que proporciona suficiente permeabilidad al oxígeno para conseguir un equilibrio del oxígeno de la disolución con el oxígeno atmosférico en la salida de disoluciones para una disolución que pasa a través del tubo.

- 15 En una realización adicional de la presente invención, el tubo permeable a los gases está hecho de un material que tiene una permeabilidad al dióxido de carbono en el intervalo de aproximadamente $3 \times 10^{-13} \text{ cm}^3 \cdot \text{cm cm}^{-2} \text{ s}^{-1} \text{ Pa}^{-1}$ a aproximadamente $10 \times 10^{-13} \text{ cm}^3 \cdot \text{cm cm}^{-2} \text{ s}^{-1} \text{ Pa}^{-1}$.

- 20 En aún una realización adicional de la presente invención, el tubo permeable a los gases está hecho de un material que tiene una permeabilidad al dióxido de carbono igual a o mayor que aproximadamente $3 \times 10^{-13} \text{ cm}^3 \cdot \text{cm cm}^{-2} \text{ s}^{-1} \text{ Pa}^{-1}$, preferiblemente igual a o mayor que aproximadamente $7 \times 10^{-13} \text{ cm}^3 \cdot \text{cm cm}^{-2} \text{ s}^{-1} \text{ Pa}^{-1}$ y, más preferiblemente igual a o mayor que $10 \times 10^{-13} \text{ cm}^3 \cdot \text{cm cm}^{-2} \text{ s}^{-1} \text{ Pa}^{-1}$.

- 25 En otra realización, el mandril térmicamente conductor, de temperatura controlada, tiene un calentador resistivo, de película fina, dispuesto sobre una pared interior del mandril, o una pared exterior del mandril, o ambos. El calentador resistivo también puede emplear bobinas de calentamiento dentro de un mandril tubular en lugar de un calentador de película fina. El mecanismo de calentamiento empleado para calentar el mandril puede usar otros métodos además de calentamiento resistivo, tales como, por ejemplo, termoelectrónicos (es decir, basados en el efecto Peltier), fluidos circulantes calentados que circulan a través del mandril, y similares.

En aún otra realización, el tubo permeable a los gases tiene una longitud en el intervalo de 89 cm a 190 cm (35 pulgadas a 75 pulgadas).

- 30 En aún otra realización, la bobina tiene un número predefinido de vueltas en el intervalo de 11 vueltas a 23 vueltas.

En otra realización, el tubo permeable a los gases está hecho de un material seleccionado del grupo que consiste en politetrafluoroetileno (PTFE), etileno propileno fluorado (FEP), copolímero de perfluoroalcoxi tal como película de tetrafluoroetileno-perfluoro(éter alcoxivinílico) (PFA), y copolímero de etileno-tetrafluoroetileno tal como polietileno tetrafluoroetileno (ETFE).

- 35 En otro aspecto, la presente invención proporciona un método de acuerdo con la reivindicación 14.

En una realización, el método incluye determinar la concentración de gas de la disolución calibradora en la salida del tubo permeable a los gases en base a la presión atmosférica entonces conocida, la temperatura del mandril y el porcentaje de gas predefinido.

- 40 En otra realización, el método incluye seleccionar un tubo permeable a los gases que tiene una permeabilidad al oxígeno en el intervalo de aproximadamente $3 \times 10^{-13} \text{ cm}^3 \cdot \text{cm cm}^{-2} \text{ s}^{-1} \text{ Pa}^{-1}$ a aproximadamente $7 \times 10^{-13} \text{ cm}^3 \cdot \text{cm cm}^{-2} \text{ s}^{-1} \text{ Pa}^{-1}$.

- 45 En aún otra realización, el método incluye seleccionar tubo permeable a los gases que tiene un grosor de pared suficiente para impedir el colapso de la pared cuando el tubo es sometido a un efecto de vacío desde una bomba peristáltica a la vez que proporciona suficiente permeabilidad al oxígeno para conseguir un equilibrio del oxígeno en disolución con el oxígeno atmosférico en la salida para la disolución calibradora que pasa a través del tubo.

En otra realización, el método incluye seleccionar tubo permeable a los gases hecho de un material seleccionado del grupo que consiste en politetrafluoroetileno (PTFE), etileno propileno fluorado (FEP), copolímero de perfluoroalcoxi tal como película de tetrafluoroetileno-perfluoro(éter alcoxivinílico) (PFA), y copolímero de etileno-tetrafluoroetileno tal como polietileno tetrafluoroetileno (ETFE).

- 50 **Breve descripción de los dibujos**

La FIGURA 1 es una vista trasera, en perspectiva, de una realización de la presente invención que muestra una carcasa que contiene un dispositivo de equilibrado de gases que incluye una bobina de tubo permeable a los gases

y un mandril.

La FIGURA 2 es una vista delantera en perspectiva de una realización de la estructura mostrada en la Fig. 1.

La FIGURA 3 es una vista trasera, en perspectiva, de una realización de la cubierta mostrada en la Fig. 1.

5 La FIGURA 4 es una vista en planta desde el lado izquierdo de la realización mostrada en la Fig. 1 con la cubierta retirada.

La FIGURA 5 es una vista en planta desde arriba de la realización mostrada en la Fig. 1 con la cubierta retirada.

La FIGURA 6 es una vista en perspectiva de una realización de la presente invención que muestra el mandril, el miembro de calentamiento y la bobina de tubo permeable a los gases.

10 La FIGURA 7 es una vista en perspectiva de una realización de la bobina del dispositivo de equilibrado de gases de la presente invención mostrado en la Fig. 1.

La FIGURA 8 es una vista en perspectiva de una realización del mandril y el miembro de calentamiento de la presente invención mostrados en la Fig. 1.

La FIGURA 9 es una vista en perspectiva del miembro de calentamiento del dispositivo de equilibrado de gases mostrado en la Fig. 6.

15 **Descripción detallada de la realización preferida**

Las realizaciones preferidas de la presente invención se ilustran en las Figs. 1-9. La Figura 1 muestra una realización de un ensamblaje 10 de un ecualizador gas-líquido de la presente invención. El ensamblaje 10 del ecualizador gas-líquido incluye una carcasa 20 que incluye una estructura 22 y una cubierta 30 que forman un espacio 29 interno. Dentro del espacio 29 interno de la carcasa 20 hay un dispositivo 40 de equilibrado de gases. El dispositivo 40 de equilibrado de gases se usa para proporcionar una disolución de calibración de gases formada en tiempo real a un analizador de gases en líquidos. El ensamblaje 10 del ecualizador gas-líquido también incluye una entrada 50 de disoluciones, una salida 52 de disoluciones y un orificio 70 para cables del calentador. En una realización de la cubierta 30 que usa oxígeno atmosférico como gas patrón, tal realización incluye típicamente aberturas 28 de ventilación para permitir el equilibrio del aire entre el espacio 29 interno y la atmósfera.

20 Volviendo ahora a la Figura 2, se muestra una vista delantera en perspectiva de la estructura 22. La estructura 22 tiene una forma de C generalmente cuando se ve desde el lado con una parte 23 superior de la estructura, una parte 24 inferior de la estructura y una pared 25 de la estructura que se extiende verticalmente entre y se conecta directamente a la parte 23 superior de la estructura y la parte 24 inferior de la estructura. La parte 23 superior de la estructura está espaciada de y sustancialmente paralela a la parte 24 inferior de la estructura. La parte 23 superior de la estructura y la parte 24 inferior de la estructura soportan y anclan el dispositivo 40 de equilibrado de gases en una posición relativamente fija. Extendiéndose sustancialmente perpendiculares una hacia otra desde la parte 23 superior de la estructura y la parte 24 inferior de la estructura están las lengüetas 26 de sujeción. Las lengüetas 26 de sujeción se extienden desde un borde 23a y 24a periféricos de la parte 23 superior de la estructura y la parte 24 inferior de la estructura, respectivamente, situados opuestos a la pared 25 de la estructura. Las lengüetas 26 de sujeción son los puntos de unión para sujetar la cubierta 30 a la estructura 22. La pared 25 de la estructura también incluye opcionalmente al menos una pestaña 27 en lados opuestos de la estructura 22. La pestaña 27 es transversal a y espaciada de un primer borde 25a lateral de la pared y un segundo borde 25b lateral de la pared. Cada pestaña 27 forma un espacio 27a receptor lateral de la cubierta entre el primer borde 25a lateral y el segundo borde 25b lateral, donde la distancia entre una superficie 27b interior de la pestaña 27 y los respectivos primer y segundo bordes 25a, 25b laterales es ligeramente más grande que el grosor de una pared 32 lateral de cubierta de la cubierta 30 (mostrada en las Figs. 1 y 3), lo que ayuda a sujetar la cubierta 30 a la estructura 22. En la realización mostrada, cada una de la parte 23 superior de la estructura y la parte 24 inferior de la estructura tiene una abertura 23b superior y una abertura 24b inferior, respectivamente, para recibir un pasador para anclar el dispositivo 40 de equilibrado de gases a la estructura 22. Se contempla que el dispositivo 40 de equilibrado de gases puede ser anclado de otras maneras, tal como usando raíles, broches, ranuras y similares que anclarían los extremos del dispositivo 40 de equilibrado de gases a la parte 23 superior de la estructura y la parte 24 inferior de la estructura para impedir el movimiento del dispositivo 40 de equilibrado de gases. La pared 25 de la estructura también puede incluir una pluralidad de aberturas y/o ranuras 28 para alojar los accesorios del tubo y el cable calentador del dispositivo 40 de equilibrado de gases. La estructura 22 está hecha de un material rígido y tiene resistencia suficiente para soportar y anclar el dispositivo 40 de equilibrado de gases y la cubierta 30. Materiales aceptables incluyen metal, no metal, materiales compuestos de carbono, plásticos, y similares.

55 La Figura 3 ilustra una realización de la cubierta 30. En esta realización, la cubierta 30 tiene un par de paredes 32, 34 laterales de la cubierta opuestas y una pared 36 delantera de la cubierta. La pared 36 delantera de la cubierta está conectada directamente a lo largo de los bordes 36a longitudinales de la cubierta opuestos y paralelos entre las paredes 32, 34 laterales de la cubierta a lo largo de los bordes 32a, 34a de las paredes laterales de la cubierta. Cada una de las paredes 32, 34 laterales de la cubierta tiene una o más aberturas 32b, 34b de ventilación a través

de las paredes 32, 34 laterales de la cubierta, respectivamente, cuando se usa aire atmosférico para fines de equilibrio gas-disolución. Preferiblemente, las aberturas 32b, 34b de ventilación están espaciadas de los bordes 32c, 34d respectivos para proporcionar un flujo de aire pasivo a fin de mantener el equilibrio entre el aire dentro del espacio 29 interno entre las paredes 32, 34 laterales de la cubierta y la atmósfera. El grosor de las paredes 32, 34 laterales de la cubierta y la pared 36 delantera de la cubierta se selecciona para proporcionar protección al dispositivo 40 de equilibrado de gases del daño involuntario. La longitud longitudinal de las paredes 32, 34 laterales de la cubierta y la pared 36 delantera de la cubierta es preferiblemente igual a la distancia entre las superficies 23c, 24c exteriores de la parte 23 superior de la estructura y la parte 24 inferior de la estructura para que los bordes 23a, 24a periféricos de la parte 23 superior de la estructura y la parte 24 inferior de la estructura proporcionen una superficie de soporte para y contra la superficie 31 interior de la cubierta. Los bordes 32e, 34e longitudinales de la pared tienen un grosor que es ligeramente más pequeño que el espacio 27a receptor lateral de la cubierta de la estructura 22 para que la pestaña 27 de la estructura 22 proporcione una superficie opuesta (es decir, la superficie 27b interior) contra una superficie 33 exterior de la pared. Por tanto, los bordes 23a, 24a periféricos de la parte superior e inferior de la estructura impiden que la cubierta 30 se colapse sobre el dispositivo 40 de equilibrado de gases, mientras que la pestaña 27 impide que las paredes 32, 34 laterales de la cubierta se separen de los bordes 23a, 24a periféricos de la parte superior e inferior de la estructura. Aunque puede usarse cualquier material para la cubierta 30, el material preferido es un acrílico transparente para que la disolución que fluye a través del dispositivo 40 de equilibrado de gases pueda verse.

La Figura 4 es una vista lateral del ensamblaje 10 del equalizador gas-líquido con la cubierta 30 retirada. Como se muestra, el dispositivo 40 de equilibrado de gases está sujeto en un extremo 44 superior y un extremo 45 inferior a la parte 23 superior de la estructura y la parte 24 inferior de la estructura, respectivamente, de la estructura 22 usando un miembro 48 pasador. El dispositivo 40 de equilibrado de gases incluye un mandril 42 térmicamente conductor, de temperatura controlada, y una bobina 60 de tubo permeable a los gases envuelto alrededor de una superficie 43 exterior de mandril del mandril 42. La bobina 60 incluye una pluralidad de envueltas 62 de bobina/tubo espaciadas alrededor del mandril 42 de tal modo que una mayoría de una superficie exterior del tubo permeable a los gases está expuesta a la atmósfera gaseosa (es decir, aire u otro gas predefinido) alrededor de la bobina 60. La bobina 60 tiene un primer extremo 64 de la bobina (no mostrado) conectado a la entrada 50 de disoluciones y un segundo extremo 66 de la bobina (no mostrado) conectado a la salida 52 de disoluciones. En esta realización de la presente invención, la entrada 50 de disoluciones y la salida 52 de disoluciones están caracterizadas como un accesorio estriado, que está configurado para conectarse a otro tubo resiliente. Opcionalmente, el dispositivo 40 de equilibrado de gases incluye un aislante 46 del mandril en una porción 47 del extremo superior para facilitar el mantenimiento de la temperatura del mandril 42 de temperatura controlada. El dispositivo 40 de equilibrado de gases también puede incluir opcionalmente espaciadores 45a, 45b aislantes dispuestos entre los extremos 44, 45 superior e inferior del mandril 42 y la parte superior e inferior 22, 24 de la estructura, respectivamente. Los espaciadores 45a, 45b aislantes también potencian el control de la temperatura reduciendo la conducción de calor entre el dispositivo 40 de equilibrado de gases y la estructura 22, especialmente cuando la estructura 22 está hecha de un material térmicamente conductor tal como, por ejemplo, metal. Pueden incluirse opcionalmente otros componentes 90 aislantes (como se muestra en la Fig. 1) tales como un bloque aislante de espuma entre el dispositivo 40 de equilibrado de gases y la estructura 22/cubierta 30 para reducir adicionalmente la pérdida de calor desde el espacio 29 interno.

Volviendo ahora a la Figura 5, se ilustra una vista desde arriba de la realización ilustrada con la estructura 22 retirada y que muestra el dispositivo 40 de equilibrado de gases dispuesto dentro del espacio 29 interno creado por la cubierta 30 y la estructura 22. En esta realización, el mandril 42 térmicamente conductor, de temperatura controlada, incluye un calentador 80 en la forma de un calentador flexible, de película fina, conectado íntimamente a la superficie 43 exterior del mandril entre la superficie 43 exterior del mandril y la bobina 60. Se contempla que el mandril 42 puede ser sólido o tubular y que el calentador 80 también puede estar conectado íntimamente a una superficie interior de un mandril 42 tubular o puede incluir bobinas calentadoras o uno o más módulos termoelectrónicos dispuestos dentro de un mandril 42 tubular. El calentador 80 tiene una clavija 82 eléctrica conectada en un extremo al calentador 80 y a un conector 84 eléctrico en un extremo opuesto. También se contempla que el mecanismo de calentamiento puede usar otros métodos además de calentamiento resistivo, tales como, por ejemplo, termoelectrónicos (es decir, basados en el efecto Peltier), fluidos circulantes calentados, y similares. Un ejemplo de termoelectrónicos aprovecharía las características particulares de los módulos termoelectrónicos. Los módulos termoelectrónicos son bombas de calor con un lado caliente y un lado frío. Este sistema podría usarse para volver a enfriar los fluidos hasta 37°C después de manejar el equilibrio a temperaturas de 40° a 42°C. Temperaturas más altas proporcionarían valores de equilibrio de pO₂ más bajos. El fluido calibrador saldría del lado calentado del módulo termoelectrónico a algún valor de 100 a 140 mm pO₂. El fluido calibrador iría después a un tubo hermético a los gases hecho de un material tal como saran o acero inoxidable y sería vuelto a enfriar antes de ir hacia el analizador. Valores más bajos de 100 a 150 mm podrían ser más valiosos, dado que están más cerca de la zona clínicamente relevante. Una realización diferente usaría el lado frío para manejar un valor de calibración alto y el lado caliente para manejar un valor de calibración bajo.

Como se ve en esta vista, el primer extremo 64 de la bobina está conectado a la entrada 50 de disoluciones y el segundo extremo 66 de la bobina están conectados a la salida 52 de disoluciones para proporcionar comunicación fluida continua a través de la bobina 60 y la porción de ensayo de fluidos restante de un analizador líquido-gas tal

como, por ejemplo, un analizador de gases en sangre o un analizador de gases en agua. El extremo 44 superior del mandril 42 incluye un pasador 48 que sujeta típicamente el mandril 42 a la estructura 22 a través de la parte 23 superior de la estructura. Se usa una disposición similar para sujetar el extremo 45 inferior a la estructura 22 a través de la parte 24 inferior de la estructura.

5 La Figura 6 es una vista en perspectiva del dispositivo 40 de equilibrado de gases. Como puede verse, el calentador 80 está dispuesto contra la superficie 43 exterior de mandril del mandril 42. La bobina 60 está enrollada de manera relativamente ceñida alrededor del mandril 42 y el calentador 80 sobre una porción mayoritaria de la superficie 43 exterior del mandril dejando acceso suficiente para la clavija 82 eléctrica del calentador 80. La bobina 60 tiene una pluralidad de envolturas 62 de la bobina/tubo que están espaciadas unas de otras como evidencia un borde 81 del calentador longitudinal que se muestra entre cada una de las envolturas 62 de la bobina. El primer extremo 61 de la bobina está espaciado del extremo 45 inferior del mandril adyacente al mandril 42 para permitir la conexión a una entrada 50 de disoluciones tal como un accesorio estriado.

15 La Figura 7 muestra sólo la bobina 60 con la pluralidad de envolturas 62 de la bobina entre el primer extremo 64 de la bobina y el segundo extremo 66 de la bobina. Como se describió anteriormente, la bobina 60 es un tubo permeable a los gases. El tubo seleccionado tiene típicamente una permeabilidad a los gases relativamente alta. El grosor de la pared del tubo se selecciona en base a un equilibrio de la capacidad del tubo de resistir las fuerzas de vacío impuestas sobre el interior del tubo causadas por una bomba peristáltica, que se usa típicamente en analizadores de gases en líquidos para mover la muestra y las disoluciones patrón hacia dentro, hacia fuera y a través de los módulos de ensayo de fluidos, y la velocidad de la transferencia de gases a través de la pared del tubo y hacia la disolución calibradora que pasa a través de la bobina 60. El número de envolturas 62 de la bobina requerido es también función de la permeabilidad a los gases del tubo usado, el grosor de la pared, el caudal de la disolución a través de la bobina, y la temperatura del mandril. Por ejemplo, el número de envolturas 62 de la bobina requerido para asegurar que la disolución calibradora que pasa a través de la bobina 60 sea equilibrada totalmente con el nivel de gas dentro del espacio 29 interno antes de salir a través de la salida 52 de disoluciones es dependiente de un tubo que tenga una permeabilidad a los gases predefinida y un grosor de pared predefinido, donde el mandril está ajustado a una temperatura predefinida y el caudal de la disolución calibradora a través de la bobina 60 es predefinido. Por ejemplo, aumentar el caudal requeriría un número mayor de envolturas 62 de la bobina para conseguir el equilibrado antes de que la disolución de calibración salga de la salida 52 de disoluciones. De manera inversa, disminuir el caudal requeriría menos envolturas 62 de la bobina. Esto es así porque la disolución debe residir dentro de la bobina 60 una cantidad de tiempo suficiente para permitir el equilibrado del gas dentro del espacio 29 interno con el líquido en la bobina 60 mientras pasa el líquido a través de la bobina 60 para que el líquido que sale de la salida 52 de disoluciones pueda usarse como disolución de calibración de gases. También, si se usa un tubo que tiene una permeabilidad a los gases menor, se requieren más envolturas 62 de la bobina. Este es también el caso cuando se varía el grosor del tubo. Cuanto más gruesa es la pared del tubo, mayor es el número de envolturas 62 de la bobina, y cuanto más fina es la pared del tubo, menor es el número de envolturas 62 de la bobina. El grosor de la pared del tubo está restringido a un tamaño tal que el diámetro interno (D.I.) del tubo no se colapse cuando el fluido dentro de la bobina 60 sea expuesto a las fuerzas de vacío creadas e impuestas por una bomba peristáltica. La temperatura a la que se opera el mandril 42 de temperatura controlada también influye en el número de envolturas 62 de la bobina requeridas. Cuanto más alta es la temperatura, más bajo es el número de envolturas 62 de la bobina, y cuanto más baja es la temperatura, más alto es el número de envolturas 62 de la bobina. Como puede verse, es un equilibrio de las diversas características del ensamblaje 10 del equalizador gas-líquido que dependen de los factores de más importancia para el usuario, tales como, por ejemplo, rapidez de equilibrado de la disolución, tamaño del ensamblaje, temperatura preferida, etc., una determinación que puede hacer un experto habitual en la técnica sin experimentación excesiva. El material que es utilizable como tubo en la presente invención es un material que tenga una permeabilidad a los gases igual a o mayor que aproximadamente $0,6 \times 10^{-13} \text{ cm}^3 \text{ cm cm}^{-2} \text{ s}^{-1} \text{ Pa}^{-1}$ a 25°C para una película de 25 micrómetros del material, preferiblemente igual a o mayor que aproximadamente $3 \times 10^{-13} \text{ cm}^3 \text{ cm cm}^{-2} \text{ s}^{-1} \text{ Pa}^{-1}$, y más preferiblemente igual a o mayor que aproximadamente $7 \times 10^{-13} \text{ cm}^3 \text{ cm cm}^{-2} \text{ s}^{-1} \text{ Pa}^{-1}$.

50 Los siguientes ejemplos ilustran realizaciones específicas del ensamblaje 10 del equalizador gas-líquido. Los siguientes ejemplos usaron oxígeno atmosférico (20,9%) para crear una disolución de calibración de oxígeno para un analizador de gases en líquidos tal como un analizador de gases en sangre. La temperatura del mandril 42 térmicamente conductor, de temperatura controlada, se ajustó a 37°C. El caudal de la disolución a través de la bobina 42 fue aproximadamente 80 microlitros por segundo. Se registró la presión atmosférica. Esta información se usó para calcular el valor exacto de oxígeno de la disolución equilibrada que salió de la salida 64 de disoluciones del ensamblaje 10 del equalizador gas-líquido.

Ejemplos

Ejemplo 1

60 Se usaron un mandril 42 térmicamente conductor, de temperatura controlada, que tenía un diámetro externo de aproximadamente 2,54 centímetros (1 pulgada) y una bobina 60 de tubo de politetrafluoroetileno (PTFE) que tenía un diámetro interno de la bobina de aproximadamente 2,54 centímetros (1 pulgada) (dado que está envuelto alrededor del mandril 42). El tubo de PTFE tiene una permeabilidad a los gases para el oxígeno de $7 \times 10^{-13} \text{ cm}^3 \cdot \text{cm}$

ES 2 644 757 T3

$\text{cm}^2 \text{s}^{-1} \text{Pa}^{-1}$ y una permeabilidad a los gases para el dióxido de carbono de $7 \times 10^{-13} \text{cm}^3 \cdot \text{cm cm}^{-2} \text{s}^{-1} \text{Pa}^{-1}$ a 25°C para una película de PTFE de 5 micrómetros. La siguiente tabla da los parámetros específicos del tubo permeable a los gases del dispositivo 40 de equilibrado de gases.

Tabla 1

Material del tubo	D.I. del tubo centímetros (pulgadas)	Grosor de la pared del tubo centímetros (pulgadas)	D.E. del tubo centímetros (pulgadas)	Número de envolturas de la bobina	Longitud total del tubo cm (pulg.)*
PTFE	0,102 (0,04)	0,030 (0,012)	0,162 (0,064)	22,5	182,88±3,81 (72±1,5)

5 *Nota: La longitud total incluye las conexiones a la entrada 64 de disoluciones y la salida 66 de disoluciones

El tamaño de volumen diana en la bobina 60 fue 1,5 mililitros. La disolución de calibración que sale en la salida 66 de disoluciones se equilibró totalmente con el oxígeno atmosférico en una disolución a 37°C y fue utilizable como disolución de calibración de oxígeno para el analizador de gases en líquidos.

Ejemplo 2

- 10 Se usaron un mandril 42 térmicamente conductor, de temperatura controlada, que tenía un diámetro externo de aproximadamente 2,54 centímetros (1 pulgada) y una bobina 60 de tubo de etileno fluorado (FEP) que tenía un diámetro interno de la bobina de aproximadamente 2,54 centímetros (1 pulgada) (dado que está envuelto alrededor del mandril 42). El tubo de FEP tiene una permeabilidad a los gases para el oxígeno de $3 \times 10^{-13} \text{cm}^3 \cdot \text{cm cm}^{-2} \text{s}^{-1} \text{Pa}^{-1}$ y una permeabilidad a los gases para el dióxido de carbono de $10 \times 10^{-13} \text{cm}^3 \cdot \text{cm cm}^{-2} \text{s}^{-1} \text{Pa}^{-1}$ a 25°C para una película de PTFE de 5 micrómetros. La siguiente tabla da los parámetros específicos del tubo permeable a los gases del dispositivo 40 de equilibrado de gases.
- 15

Tabla 2

Material del tubo	D.I. del tubo centímetros (pulgadas)	Grosor de la pared del tubo centímetros (pulgadas)	D.E. del tubo centímetros (pulgadas)	Número de envolturas de la bobina	Longitud total del tubo cm (pulg.)*
FEP	0,102 (0,04)	0,033 (0,013)	0,168 (0,066)	22,5	182,88±3,81 (72±1,5)

*Nota: La longitud total incluye las conexiones a la entrada 64 de disoluciones y la salida 66 de disoluciones

- 20 El tamaño de volumen diana en la bobina 60 fue 1,5 mililitros. La disolución de calibración que sale en la salida 66 de disoluciones se equilibró totalmente con el oxígeno atmosférico en una disolución a 37°C y fue utilizable como disolución de calibración para el analizador de gases en líquidos.

Debe entenderse que los valores de permeabilidad a los gases del PTFE y el FEP están basados en un grosor de película de $25 \mu\text{m}$ a 25°C .

- 25 Se contempla que el espacio 29 interno puede ser equilibrado opcionalmente con una atmósfera que contenga otros gases y/o otros gases a otros niveles de concentración. En el caso donde no se use aire atmosférico, la carcasa debe ser construida para que sea hermética al aire, para que un gas o mezcla de gases en el espacio 29 interno y usado para equilibrarse con la disolución que pasa a través del tubo 60 permeable a los gases no se contamine con aire de la atmósfera. El experto en la materia se dará cuenta de que la pluralidad de aberturas y/o ranuras 28 necesitarían ser herméticas al aire, la combinación de la estructura 22 y la cubierta 30 necesitaría ser hermética al aire, y la cubierta 30 no tendría ninguna abertura 32b, 34b de ventilación o las aberturas 32b, 34b de ventilación necesitarían ser taponadas y herméticas al aire también.
- 30

- Aunque se han descrito en la presente memoria las realizaciones preferidas de la presente invención, la descripción anterior es meramente ilustrativa. A los expertos en las técnicas respectivas se les ocurrirán modificaciones adicionales de la invención descrita en la presente memoria, y se considera que todas las modificaciones tales están dentro del alcance de la invención definida por las reivindicaciones adjuntas.
- 35

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo (10) de equilibrio gas-disolución para uso en un analizador de gases en muestras líquidas, que comprende:
 - un mecanismo (80) de calentamiento;
- 5 una bobina de tubo permeable a los gases que tiene una entrada (64) y una salida (66); y
 - una carcasa (20) que tiene un espacio (29) interno que contiene la bobina de tubo (60) permeable a los gases y un volumen de gas, en donde la bobina de tubo (60) permeable a los gases tiene una longitud lineal predefinida y el tubo (60) permeable a los gases tiene un grosor de pared predefinido,
 caracterizado por que
- 10 el dispositivo (10) de equilibrio gas-disolución comprende además
 - un mandril (42) térmicamente conductor, de temperatura controlada; en donde
 - el mecanismo (80) de calentamiento está dispuesto para calentar el mandril (42);
 - la bobina de tubo (60) permeable a los gases está envuelta alrededor del mandril (42);
- 15 el espacio (29) interno de la carcasa (20) contiene también el mandril (42) térmicamente conductor, de temperatura controlada, y la combinación del mandril (42) térmicamente conductor, de temperatura controlada, la bobina de tubo (60) permeable a los gases y el volumen de gas juntos es capaz de equilibrar un líquido que pasa a través de la bobina (60) a un caudal predefinido con el gas dentro del espacio (29) interno para proporcionar una disolución de calibración de gases en tiempo real en la salida (66) del tubo para el analizador de gases en líquidos.
- 20 2. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde el volumen de gas es aire atmosférico.
3. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde el tubo (60) permeable a los gases está hecho de un material que tiene una permeabilidad a los gases relativamente alta para oxígeno o dióxido de carbono en el intervalo de aproximadamente $0,6 \times 10^{-13} \text{ cm}^3 \text{ cm cm}^{-2} \text{ s}^{-1} \text{ Pa}^{-1}$ a aproximadamente $10 \times 10^{-13} \text{ cm}^3 \text{ cm cm}^{-2} \text{ s}^{-1} \text{ Pa}^{-1}$.
- 25 4. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde el tubo (60) permeable a los gases está hecho de un material que tiene una permeabilidad al oxígeno seleccionada del grupo que consiste en igual a o mayor que aproximadamente $0,6 \times 10^{-13} \text{ cm}^3 \text{ cm cm}^{-2} \text{ s}^{-1} \text{ Pa}^{-1}$, igual a o mayor que aproximadamente $3 \times 10^{-13} \text{ cm}^3 \text{ cm cm}^{-2} \text{ s}^{-1} \text{ Pa}^{-1}$, e igual a o mayor que aproximadamente $7 \times 10^{-13} \text{ cm}^3 \text{ cm cm}^{-2} \text{ s}^{-1} \text{ Pa}^{-1}$.
- 30 5. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde el tubo (60) permeable a los gases está hecho de un material que tiene una permeabilidad al oxígeno igual a aproximadamente $3 \times 10^{-13} \text{ cm}^3 \text{ cm cm}^{-2} \text{ s}^{-1} \text{ Pa}^{-1}$, o igual a aproximadamente $7 \times 10^{-13} \text{ cm}^3 \text{ cm cm}^{-2} \text{ s}^{-1} \text{ Pa}^{-1}$, o en el intervalo de aproximadamente $3 \times 10^{-13} \text{ cm}^3 \text{ cm cm}^{-2} \text{ s}^{-1} \text{ Pa}^{-1}$ a aproximadamente $7 \times 10^{-13} \text{ cm}^3 \text{ cm cm}^{-2} \text{ s}^{-1} \text{ Pa}^{-1}$.
6. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde el tubo (60) permeable a los gases tiene un grosor de pared en el intervalo de 0,28 mm a 0,36 mm (0,011 pulgadas a 0,014 pulgadas), o en el intervalo de 0,30 mm a 0,33 mm (0,012 pulgadas a 0,013 pulgadas).
- 35 7. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde el tubo (60) permeable a los gases tiene un grosor de pared suficiente para impedir el colapso de la pared cuando el tubo es sometido a un efecto de vacío desde una bomba peristáltica a la vez que proporciona suficiente permeabilidad al oxígeno para conseguir un equilibrio del oxígeno de la disolución con el oxígeno atmosférico en la salida (66) de disoluciones para una disolución que pasa a través del tubo (60).
- 40 8. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde el tubo (60) permeable a los gases está hecho de un material que tiene una permeabilidad al dióxido de carbono seleccionada del grupo que consiste en igual a o mayor que aproximadamente $3 \times 10^{-13} \text{ cm}^3 \text{ cm cm}^{-2} \text{ s}^{-1} \text{ Pa}^{-1}$, igual a o mayor que aproximadamente $7 \times 10^{-13} \text{ cm}^3 \text{ cm cm}^{-2} \text{ s}^{-1} \text{ Pa}^{-1}$, e igual a o mayor que aproximadamente $10 \times 10^{-13} \text{ cm}^3 \text{ cm cm}^{-2} \text{ s}^{-1} \text{ Pa}^{-1}$.
- 45 9. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde el tubo (60) permeable a los gases está hecho de un material que tiene una permeabilidad al dióxido de carbono igual a aproximadamente $3 \times 10^{-13} \text{ cm}^3 \text{ cm cm}^{-2} \text{ s}^{-1} \text{ Pa}^{-1}$, o igual a aproximadamente $7 \times 10^{-13} \text{ cm}^3 \text{ cm cm}^{-2} \text{ s}^{-1} \text{ Pa}^{-1}$, o igual a aproximadamente $10 \times 10^{-13} \text{ cm}^3 \text{ cm cm}^{-2} \text{ s}^{-1} \text{ Pa}^{-1}$, o en el intervalo de aproximadamente $7 \times 10^{-13} \text{ cm}^3 \text{ cm cm}^{-2} \text{ s}^{-1} \text{ Pa}^{-1}$ a aproximadamente $10 \times 10^{-13} \text{ cm}^3 \text{ cm cm}^{-2} \text{ s}^{-1} \text{ Pa}^{-1}$.
- 50 10. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde el mandril (42) térmicamente conductor, de temperatura controlada, tiene un calentador (80) de película fina como mecanismo de calentamiento dispuesto en una pared interior del mandril tubular.

11. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde el tubo (60) permeable a los gases tiene una longitud en el intervalo de 89 cm a 190 cm (35 pulgadas a 75 pulgadas).
12. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde la bobina (60) tiene un número predefinido de vueltas en el intervalo de 11 vueltas a 23 vueltas.
- 5 13. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde el tubo (60) permeable a los gases está hecho de un material seleccionado del grupo que consiste en politetrafluoroetileno, etileno propileno fluorado, copolímero de perfluoroalcoxi, y copolímero de etileno-tetrafluoroetileno, en donde el copolímero de perfluoroalcoxi es preferiblemente tetrafluoroetileno-perfluoro(éter alcoxivinílico), y/o el copolímero de etileno-tetrafluoroetileno es preferiblemente polietileno tetrafluoroetileno.
- 10 14. Un método para proporcionar una disolución calibradora de gases en tiempo real para un analizador de gases en líquidos, comprendiendo el método:
- proporcionar un dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones precedentes; y
- mover un líquido a través de la bobina (60) de tubo permeable a los gases dentro de la carcasa (20) al caudal predefinido formando una disolución calibradora de gases en tiempo real, que tiene un contenido de gas en
- 15 equilibrio con el gas dentro del espacio (29) interno.

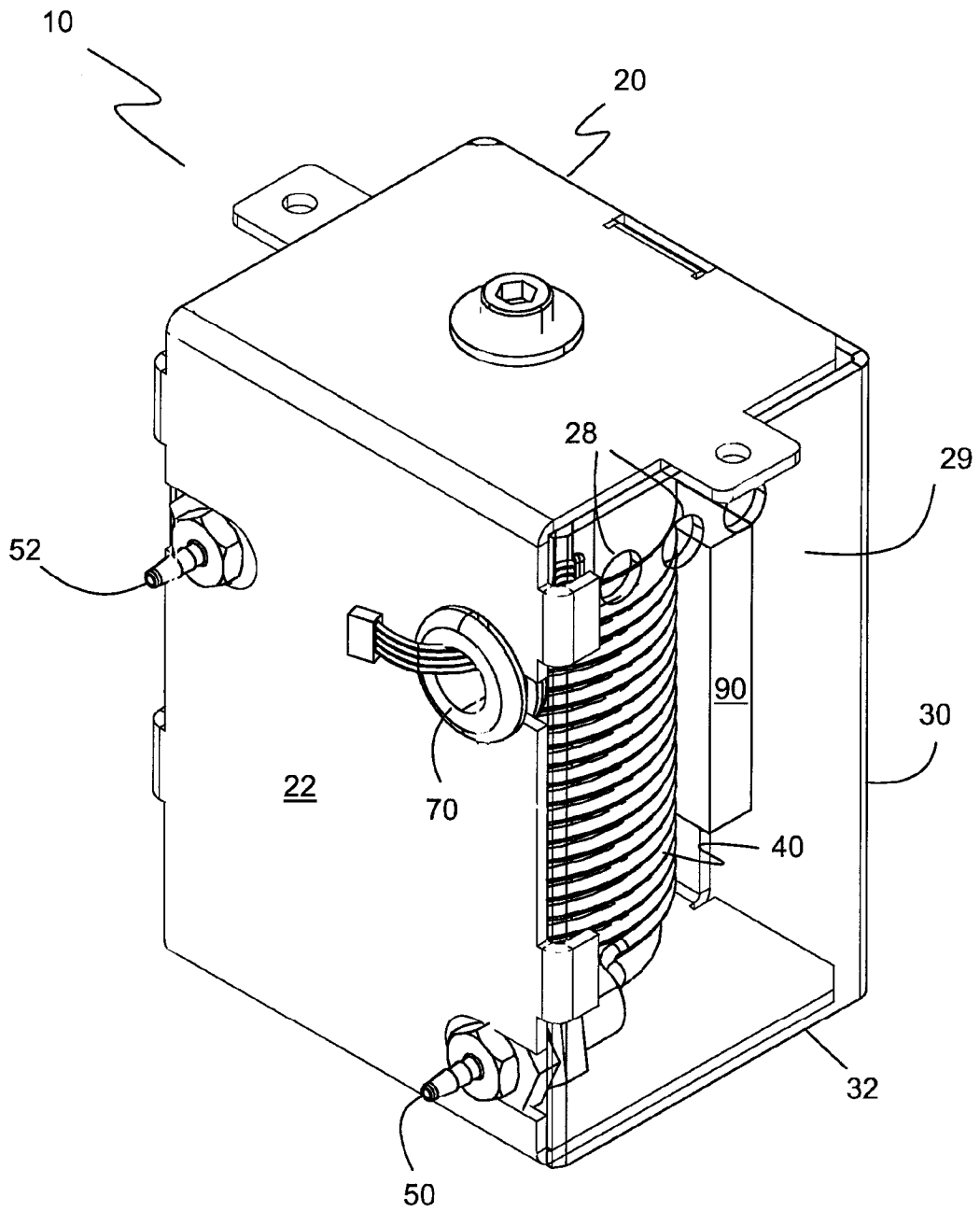


Fig. 1

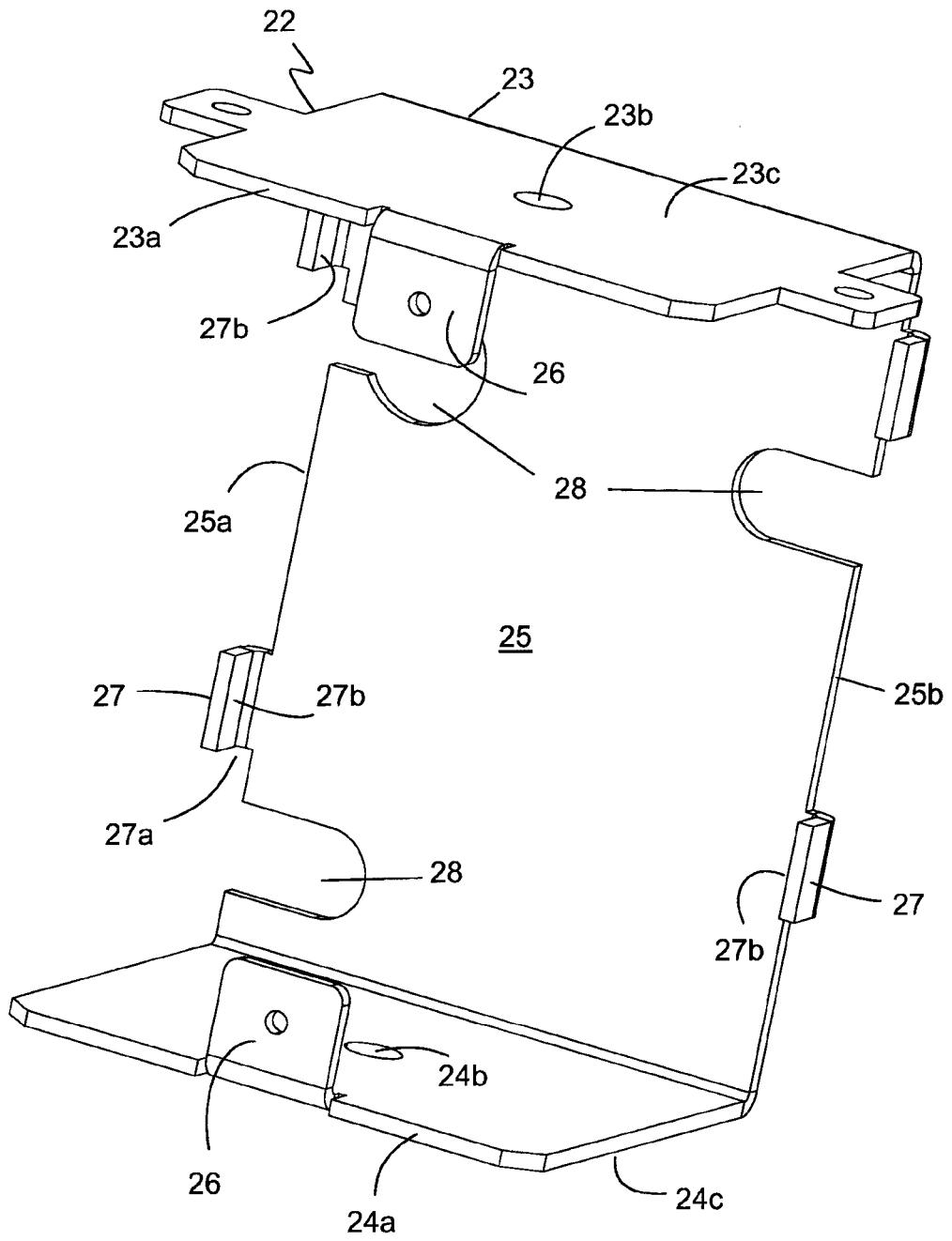


Fig. 2

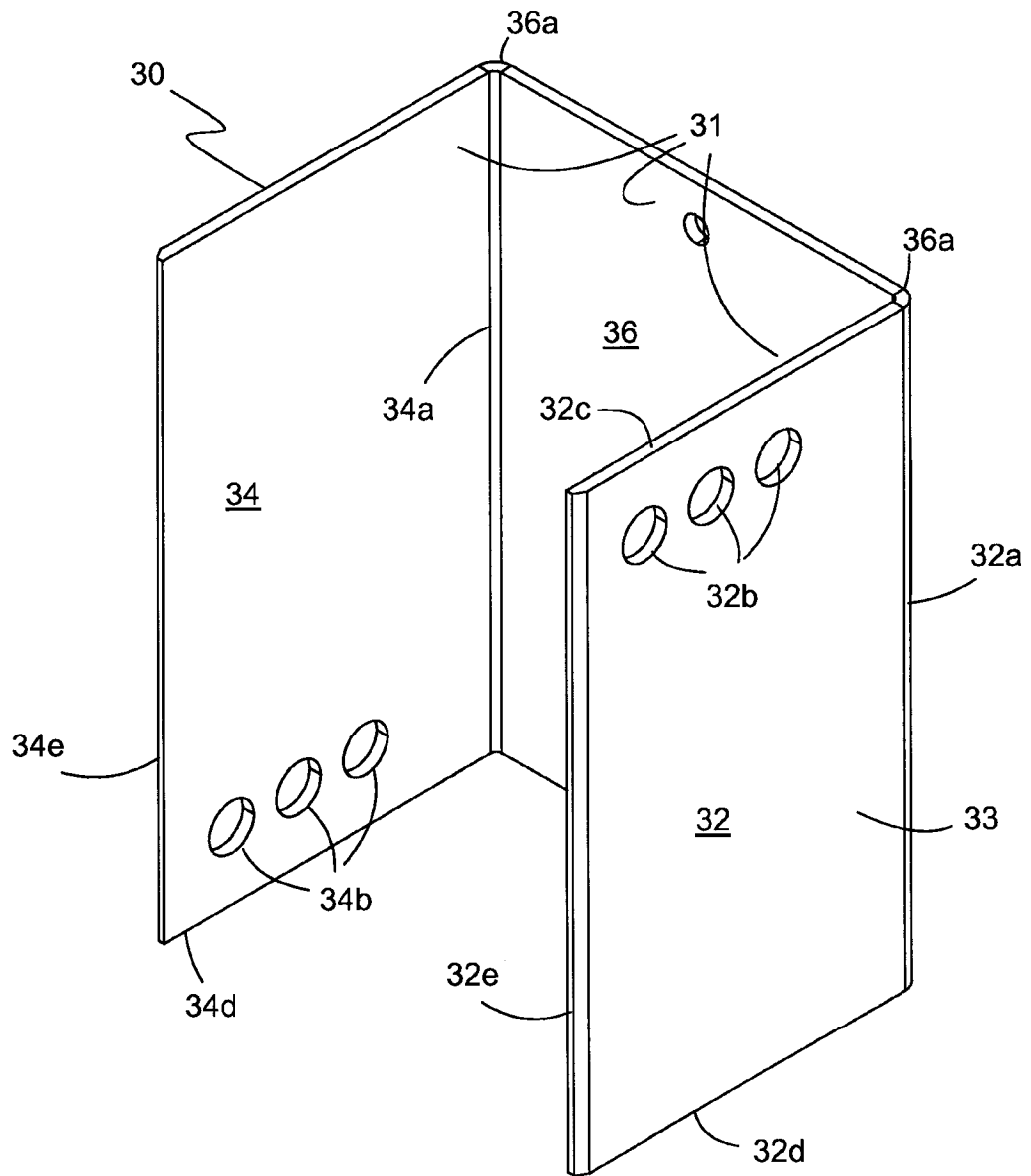


Fig. 3

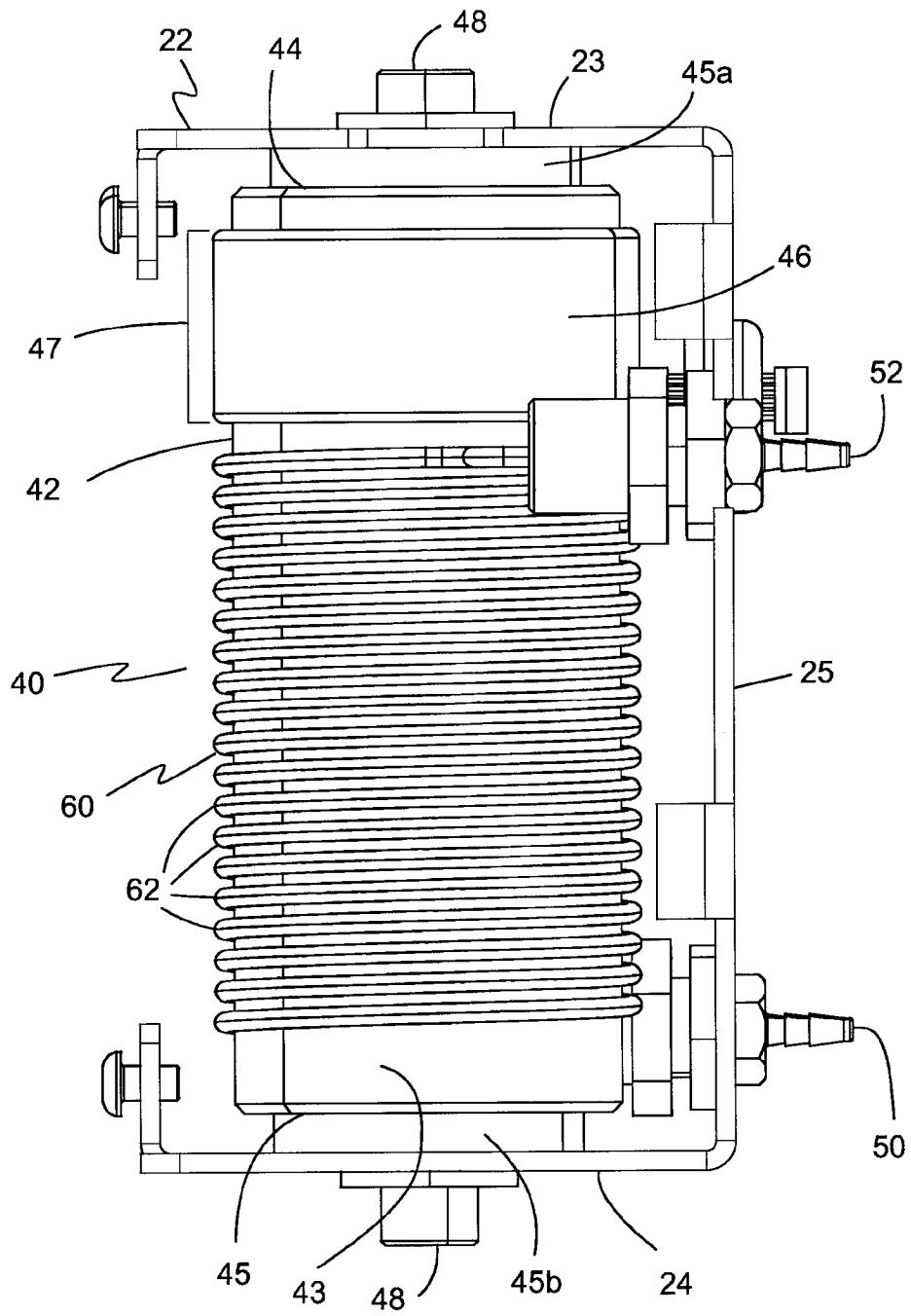


Fig. 4

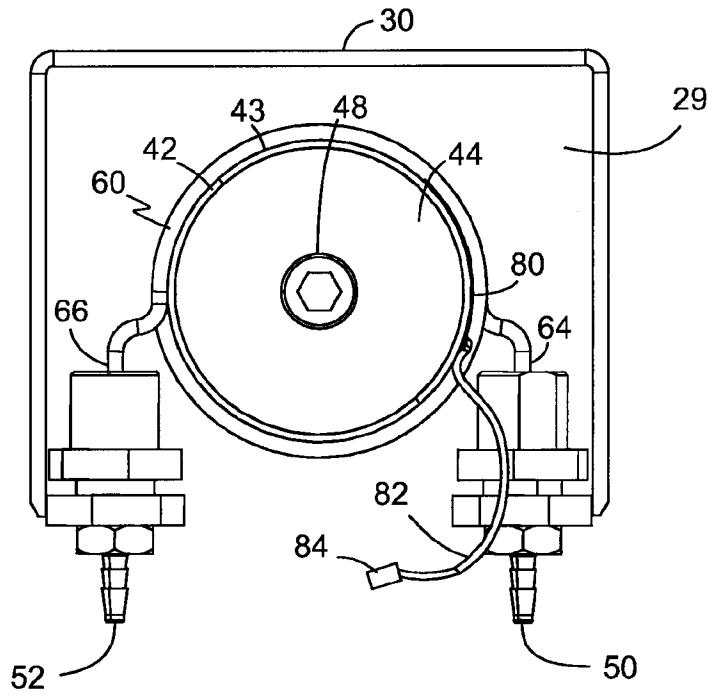


Fig. 5

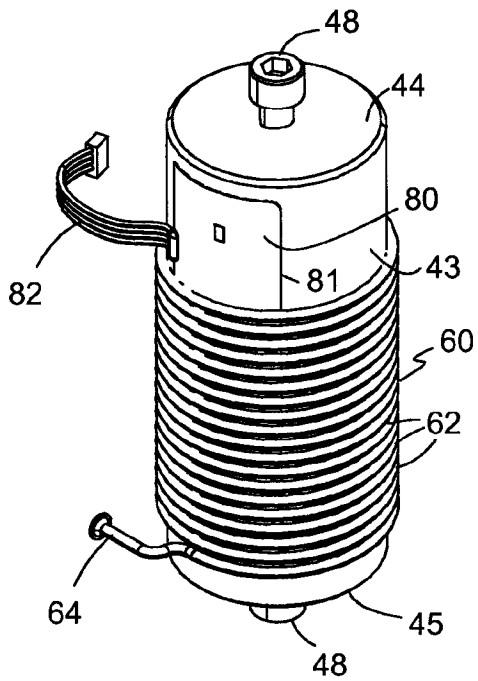


Fig. 6

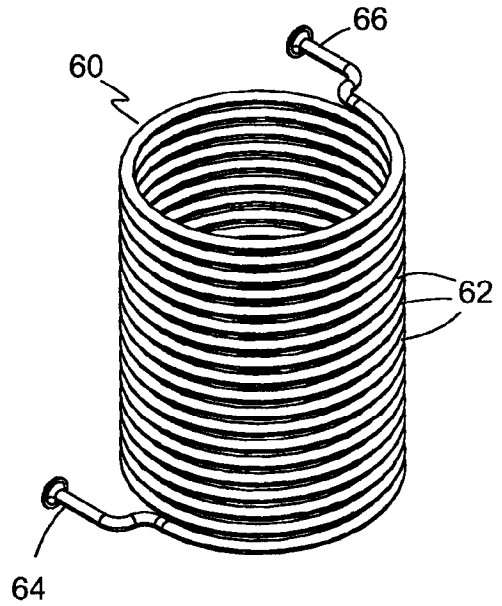


Fig. 7

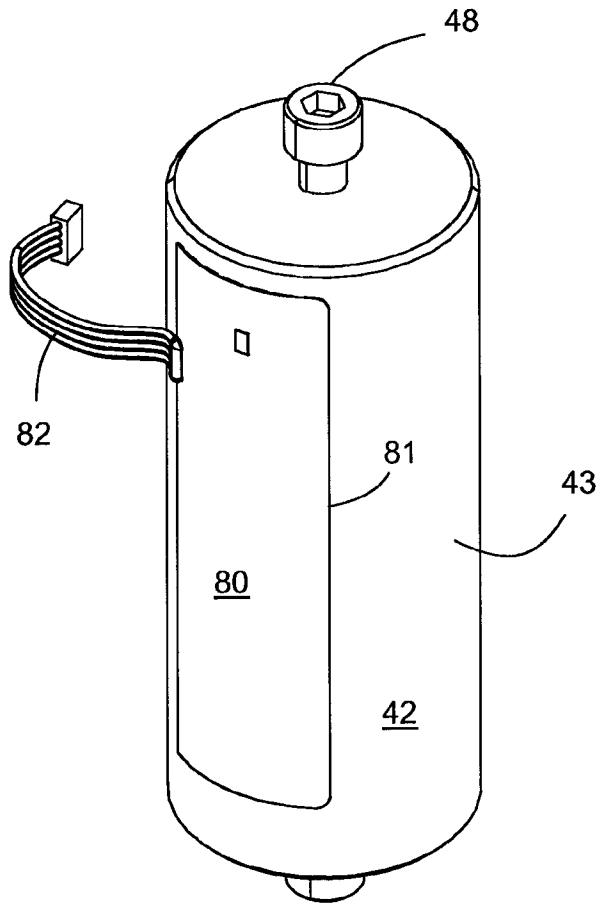


Fig. 8

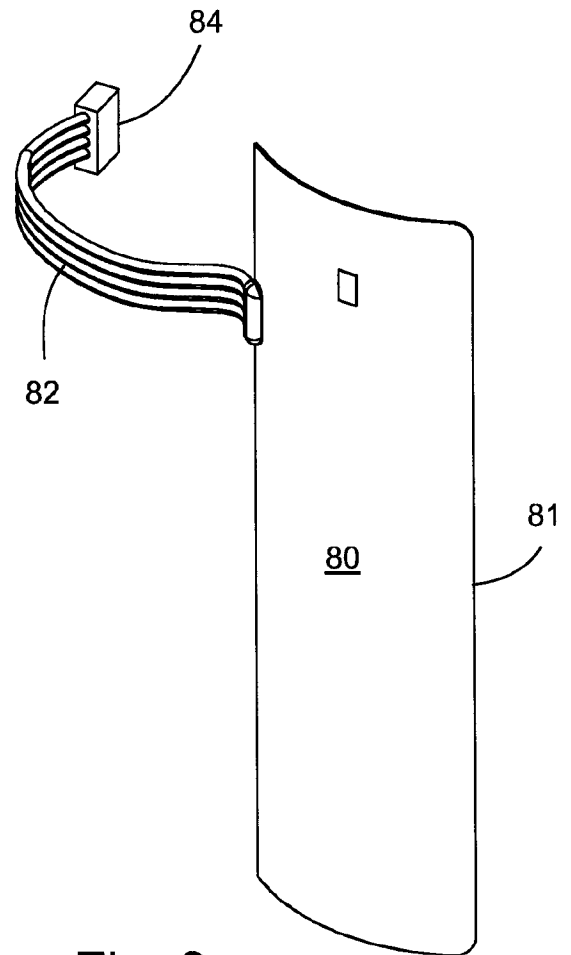


Fig. 9