

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 716 724**

51 Int. Cl.:

A61L 2/28 (2006.01)

B01D 65/02 (2006.01)

C12Q 1/22 (2006.01)

G01N 1/40 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.09.2015 PCT/EP2015/001853**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.04.2016 WO16058662**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.09.2015 E 15766051 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.12.2018 EP 3206724**

54 Título: **Recipiente de preparación de muestras**

30 Prioridad:

15.10.2014 EP 14290310

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

14.06.2019

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**MULLER, GERARD y
ARRAULT, MATHIEU**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 716 724 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Recipiente de preparación de muestras

5 La invención se refiere a un recipiente de preparación de muestras, preferiblemente para uso en el campo de la preparación de muestras y la detección para pruebas de esterilidad. También es aplicable para pruebas de procesos y pruebas de productos finales en las industrias farmacéutica y biotecnológica.

Experiencia técnica

10 En el documento US 4036698 B se divulga un recipiente de preparación de muestras del tipo y para el campo de uso al que generalmente se refiere la presente invención. El recipiente de preparación de muestras divulgado en este documento se muestra en la Fig. 4. La preparación de muestras el recipiente está destinado a probar soluciones como las soluciones antibióticas para determinar la presencia de microorganismos, en los cuales la solución fluye a través de un recipiente que tiene un filtro de membrana microporoso que extrae microorganismos de la solución y los concentra en el filtro de membrana. Después de eso, el recipiente se enjuaga con una solución estéril, y luego se llena el recipiente con un medio de cultivo de crecimiento apropiado, y el filtro se ventila, durante esta etapa, a través de un respiradero que tiene un filtro hidrófobo para evitar la entrada de bacterias. La presencia de microorganismos en la solución original a analizar se determina normalmente mediante la observación visual de la turbidez de la solución de crecimiento después de un período de incubación apropiado a la temperatura adecuada. Para ciertas etapas de prueba, se requiere el acceso al espacio interior del recipiente, por ejemplo, mediante un instrumento de muestreo que incluya una jeringa o similar. Para este propósito se proporciona un puerto de muestreo adecuado adicional en el recipiente.

20 El recipiente de preparación de muestras divulgado en el documento US 4036698 B que se muestra en la Fig. 4 tiene la forma de un frasco 11 formado como un cilindro recto, preferiblemente de un material transparente, como plásticos, como un plexiglás transparente. En un extremo del frasco 11 hay dos puertos 13 y 15, en el que el puerto 15 está provisto de una tapa de sellado extraíble 17 y el puerto 13 está o está conectado con un tubo para la transferencia de muestras y medios. El puerto 15 incluye un filtro microporoso hidrófobo que generalmente está formado por ésteres de celulosa recubiertos con un material hidrófobo y realiza la función de filtrado de todos los microorganismos por encima de un tamaño específico del flujo de aire a través del filtro. El extremo opuesto del frasco 11 está cerrado con un miembro 32 de base, en el cual se ubica un tercer puerto 21 y este puerto también está provisto de una tapa 22 de sellado removible. Un filtro 26 de membrana que se extiende sustancialmente a todo el diámetro del frasco 11 está ubicado en la unión entre la pared 30 del cilindro del frasco 11 y el miembro 32 de base. Este filtro 26 se coloca generalmente paralelo a los extremos del frasco 11 y está sellado en su periferia a la pared 30 del frasco. El material y la porosidad del filtro se determinan de acuerdo con el tamaño de los microorganismos que se van a detectar.

35 Aunque este recipiente de preparación de muestras se describe aquí como un ejemplo de un recipiente de muestras típico para uso en pruebas de esterilidad y, por lo tanto, de un tipo al que pertenece la invención, es posible realizar modificaciones detalladas del recipiente dentro del concepto de la invención en la medida en que no estén relacionados con la función del puerto de muestreo. El método de uso del recipiente de preparación de muestras para pruebas de esterilidad, como se describe en el documento US 4036698 B, se presenta aquí como referencia.

40 Aunque el puerto de muestreo en esta técnica anterior está sellado con una tapa superior extraíble, la existencia de cavidades de muerte incluso mínimas entre el espacio interior del recipiente y el puerto de muestreo puede llevar a una retención de antibióticos incluso después de la etapa de enjuague y puede causar resultados de pruebas falsos negativos. Además, el acceso al espacio interior a través del puerto de muestreo puede conducir a la contaminación de la muestra, incluso si se realiza en condiciones estériles. Además, el acceso repetido a través del puerto de muestreo aumenta el riesgo de contaminación de la muestra.

45 El objeto de la invención es proporcionar un recipiente de preparación de muestras mejorado adicionalmente, preferiblemente para pruebas de esterilidad. Para resolver el problema, la invención proporciona, preferiblemente para pruebas de esterilidad, un recipiente de preparación de muestra cómo se define en la reivindicación 1. Realizaciones preferidas del recipiente de preparación de muestra se definen en las reivindicaciones dependientes y se harán evidentes a partir de la siguiente descripción. De acuerdo con un aspecto de la presente invención, un recipiente de preparación de muestras comprende específicamente un carcasa que tiene una pared de carcasa que define un espacio interior, un soporte en el que se coloca un filtro de membrana o se coloca para entrar en contacto con un fluido de muestreo para introducirse en el espacio interior, al menos una abertura de entrada al espacio interior y al menos una abertura de salida desde el espacio interior, y un puerto de muestreo para permitir el acceso desde el exterior al espacio interior, en el que dicho puerto de muestreo está cerrado por un tabique y el tabique está separado del espacio interior por una pared de barrera.

55 En el sentido de que el tabique cierra el puerto de muestreo del recipiente, se puede evitar la contaminación de la muestra dentro del recipiente cuando se inserta un dispositivo de muestreo como una aguja o similar desde el exterior

5 para acceder al espacio interior, es decir, para extraer fluido del espacio interior o agregar cualquier fluido al espacio interior. El tabique también permite un acceso repetido de manera estéril, especialmente si el tabique tiene propiedades de autosellado en general, preferiblemente si el tabique tiene la forma de un bloque de material perforable que tiene dicha propiedad de autosellado. Dado que el tabique está separado del espacio interior por una pared de barrera, el contacto entre el tabique y la muestra dentro del recipiente puede excluirse al menos mientras la pared de la barrera permanezca intacta. Esto evita las cavidades de muerte donde sustancias como los antibióticos podrían retenerse después del enjuague con fluido u otras etapas del proceso donde se usa el recipiente (es decir, etapas de concentración e inserción de medios). Esto reduce considerablemente el riesgo de resultados falsos negativos. Además, la pared de barrera también elimina el riesgo de migración de material desde el tabique a la muestra, lo que
10 podría ser otra fuente de pruebas falsas.

Preferiblemente, la pared de barrera es continua/integrada con una parte de la pared de la carcasa y la pared de barrera está formada preferentemente con una parte de la pared de la carcasa. Este diseño reduce aún más el problema de la retención de material en las grietas de la pared del recipiente y proporciona una manera muy rentable de producir el recipiente.

15 Preferiblemente, la pared de barrera formada integralmente se forma como una parte adelgazada de la pared de la carcasa, de manera tal que la pared de barrera es preperforable o rompible al aplicar una fuerza externa, preferiblemente aplicada a través de un instrumento de muestreo como una aguja. Con este diseño, la pared de la barrera se puede perforar o romper fácilmente en un lugar definido para permitir el acceso al espacio interior por medio de un instrumento adecuado como la jeringa o una punta afilada.

20 Preferiblemente, la pared de la barrera tiene una ubicación de perforación preformada y/o una línea de rasgado, preferiblemente formada en el lado que se orienta hacia el tabique. Con este diseño, el proceso de ruptura de la pared se puede controlar de manera que no solo la fuerza requerida para abrir la pared de la barrera se pueda predefinir, sino también la forma de fragmentos que se puede controlar, por ejemplo, de modo que los fragmentos permanezcan unidos a la periferia de la abertura y no están separados de la pared del recipiente.

25 Preferiblemente, al menos la parte de la pared del recipiente en la proximidad de y, opcionalmente, incluir la pared de barrera es rígida o flexible. Este diseño ofrece la posibilidad de usar un recipiente generalmente flexible, pero para hacer una parte que incluya la pared de barrera relativamente más rígida para permitir la introducción de la fuerza requerida para romper y abrir el puerto de muestreo, o para tener un recipiente generalmente rígido y para hacer la parte que incluye la pared de barrera relativamente más flexible para facilitar la apertura.

30 Preferiblemente, el tabique se encuentra en un espacio de retención adyacente a la pared de barrera. Con este diseño, el tabique se mantiene de manera segura en un lugar definido durante el transporte y la manipulación, y especialmente durante la operación de muestreo. También facilita la fabricación del recipiente, ya que el tabique que normalmente está hecho de un material diferente al de la pared del recipiente puede insertarse posteriormente en el espacio definido de retención. El espacio de retención puede formarse integralmente con la pared de la carcasa que es particularmente rentable o puede formarse en un inserto que incluye la pared de barrera. En este último caso, el espacio de retención se puede agregar más fácilmente a los diseños de recipientes existentes donde el molde para formar el recipiente no permite la formación integral. El inserto se puede pegar o sellar a una abertura en la pared del recipiente. Este diseño es particularmente útil cuando el inserto y el recipiente son de diferentes materiales (es decir, flexible versus rígido o composiciones de materiales diferentes). También facilita el procesamiento como el reciclaje de los recipientes
35 utilizados.

Preferiblemente, el tabique está en forma de un bloque de material perforable y se mantiene en el espacio mediante una protuberancia de forma de seguro. Este diseño facilita la inserción posterior del tabique después de la fabricación del recipiente y asegura de manera confiable el tabique en su lugar incluso contra las fuerzas que intentan extraer el tabique del espacio cuando se retira un instrumento de muestreo (es decir, una jeringa).

45 Preferiblemente, el tabique está dispuesto adyacente a la pared de barrera sustancialmente sin ningún volumen vacío situado entre ellos. Esta característica contribuye considerablemente a evitar la retención de material, especialmente después de que la pared de la barrera se haya roto una vez durante una operación de muestreo.

50 En un diseño alternativo, el tabique se dispone en el puerto de muestreo, preferiblemente en forma de una tapa que rodea al menos parte de la periferia del puerto de muestreo. Este diseño proporciona la ventaja de que la esterilidad del frasco se mantiene de manera aún más segura porque es menos probable y más difícil que los contaminantes emigren a través de la interfaz entre el tabique y el material de la carcasa, ya que el tabique que rodea al puerto está ubicado en el exterior del puerto.

55 En este diseño alternativo, el tabique puede disponerse en el puerto de muestreo de manera que se forme una cavidad entre el tabique y la pared de la barrera. La aguja o cualquier otro instrumento utilizado para perforar el tabique y la pared de la barrera pueden ser guiados a través de esta cavidad y, por lo tanto, no existe riesgo de que la fuerza que

se imparte en el tabique a través de la aguja, es decir, por fricción o movimientos laterales, provoque que el tabique se desplace. El contacto con la pared lateral de su receptáculo podría abrir un camino no deseado para la entrada de contaminación.

5 Con el fin de evitar la contaminación y/o el daño del tabique durante el transporte, el almacenamiento y la manipulación del tabique pueden protegerse del contacto con el medio ambiente exterior mediante una tapa o sello extraíble.

Estos y otros aspectos se harán evidentes a partir de la descripción de las realizaciones preferidas que se describen a continuación en relación con los dibujos adjuntos. En este dibujo:

La figura 1 es una vista en sección parcial en perspectiva de un recipiente de preparación de muestras de acuerdo con una realización de la invención en la que se inserta parcialmente una aguja en un tabique;

10 La Fig. 2 es una vista en perspectiva parcial en sección transversal del recipiente de preparación de muestras de la Fig. 1 donde la aguja está completamente insertada en un espacio interior;

La Fig. 3 es una vista en sección transversal parcial en perspectiva del recipiente de preparación de muestras de acuerdo con un diseño alternativo en el que la aguja se inserta a través del tabique, pero aún no a través de la pared de barrera; y

15 La Fig. 4 es una vista en perspectiva de un recipiente conocido de preparación de muestras.

Un ejemplo de una realización preferida de un recipiente de preparación de muestras de la invención se muestra en las Figs. 1 y 2 en dos etapas de uso en una operación de muestreo. Las Figs. solo se muestra una parte de la sección superior del recipiente con detalles distintos a los relacionados con el puerto de muestreo que se omite. Las características adicionales del recipiente de muestreo pueden ser las mismas o similares a las de la técnica anterior de dichos recipientes, por ejemplo, las descritas en relación con la Fig. 4.

20 La carcasa 1 del recipiente de preparación de muestras tiene una pared 2 de carcasa que define un espacio 3 interior. Un soporte (no mostrado) sobre el cual se coloca un filtro de membrana o se coloca para entrar en contacto con el fluido de muestreo que se va a introducir hasta el espacio 3 interior se forma dentro del recipiente (por ejemplo, como se muestra y describe en relación con la técnica anterior de la Fig. 4). El recipiente de preparación de muestras de la invención, como el que se muestra en la Fig. 4, tiene al menos una abertura 4 de entrada al espacio 3 interior y al menos una abertura de salida (no mostrada) del espacio 3 interior.

30 Se proporciona un puerto 5 de muestreo para permitir el acceso desde el exterior hacia el espacio 3 interior. El puerto 5 de muestreo incluye un tabique 6, preferiblemente en forma de un bloque de material perforable que tiene propiedades de autosellado y que se mantiene en un espacio 9 definido por una pared cilíndrica que sobresale de la pared de la carcasa, por ejemplo, en un extremo superior de la carcasa 1. La pared cilíndrica rodea una pared 7 de barrera que separa el tabique 6 del espacio 3 interior del recipiente. La pared 7 de barrera se forma integralmente con la pared 2 de la carcasa y, en este caso, se forma como una parte delgada de la pared 2 de carcasa. Preferiblemente no hay hendiduras o grietas u otras protuberancias o cavidades en la pared interior cuando se forma la pared 7 de la barrera continua/integrada con la parte de la pared de la carcasa donde.

35 Debido al grosor de la pared delgada, la pared de la barrera es más fácil de perforar o romperse al aplicar una fuerza externa, preferiblemente aplicada a través de un instrumento de muestreo como una aguja o jeringa 8. En la Fig. 1, la aguja se muestra parcialmente insertada a través del tabique 6 pero aún no a través de la pared 7 de barrera. Para facilitar la ruptura/apertura de la pared de barrera con una fuerza definida y con una retención definida de fragmentos en la pared periférica, la pared 7 de barrera está formada preferiblemente con una ubicación de perforación preformada y/o línea o líneas de corte, que se forman preferiblemente en el lado que se orienta hacia el tabique para evitar grietas o salientes en el lado orientado hacia el espacio interior.

45 El espacio 9 de retención para el tabique definido por la pared cilíndrica que sobresale está ubicado adyacente a la pared 7 de barrera. La Fig. 2 muestra una situación en la que la aguja está completamente insertada a través del tabique y a través de la pared de barrera. Como se muestra, los fragmentos de la pared de la barrera aún se adhieren al recipiente en la periferia y, preferiblemente, están en contacto cercano con el exterior de la aguja debido a su elasticidad para mantener un contacto estrecho y reducir el riesgo de ingreso de contaminantes. La extracción de la aguja del puerto de muestreo restaurará al menos parcialmente los fragmentos de la pared de la barrera en su orientación inicial, pero, por supuesto, no cerrará completamente el puerto de muestreo. Las propiedades del material y la estructura del tabique permiten el resellado del puerto de muestreo.

50 El tabique 6 está dispuesto adyacente y cerca de la pared 7 de barrera sustancialmente sin ningún volumen vacío ubicado entre ellos con el fin de reducir los posibles espacios de retención o grietas para una situación después de que el puerto de muestreo se haya abierto una vez.

La periferia exterior de la pared cilíndrica que define el espacio 9 de retención se forma con una protuberancia 12 de bloqueo de forma que sobresale radialmente dentro de la pared. Esta protuberancia permite la inserción posterior del tabique después de la formación del recipiente y evita que el tabique se retire inadvertidamente del espacio 9 de retención junto con el instrumento de muestreo. Las dimensiones del bloque del tabique y el tamaño del espacio 9 se pueden adaptar de manera que el tabique, una vez insertado, se mantenga en un estado elásticamente deformado, de manera que se presione constantemente contra la pared de la barrera para reducir el volumen vacío. Otras formas de protuberancias son posibles como una pluralidad de dientes que sobresalen hacia el interior separados alrededor de la periferia. Se puede proporcionar un elemento separado, es decir, una brida, que fija el tabique mecánicamente en el espacio de retención en lugar de una característica de retención integrada. El borde redondeado o achaflanado que bordea el extremo radial interior de la protuberancia 12 facilita la inserción del tabique.

La Fig. 3 es una vista en sección transversal parcial en perspectiva de un recipiente de preparación de muestras de acuerdo con un diseño alternativo donde el tabique 10 está dispuesto en el puerto 5 de muestreo, preferiblemente en forma de una tapa cilíndrica que rodea al menos parte de la periferia del puerto 5 de muestreo. El puerto 5 en este caso es una pared cilíndrica u otra forma de protuberancia formada en la pared superior del recipiente 1. Preferiblemente, el tabique en este diseño rodea y cubre toda la periferia exterior de la protuberancia para maximizar el efecto de sellado. El volumen interno de la protuberancia en el diseño alternativo que se muestra no se llena con el tabique 10, sino que tiene la forma de una cavidad 11 que se forma entre el tabique 10 y la pared 7 de la barrera. Sin embargo, el tabique tiene la forma de una abertura de forma cilíndrica y puede estar provista de un vástago o tapón interno (no mostrado) que se inserta al menos parcialmente en la cavidad.

El diseño alternativo que tiene el tabique dispuesto en el puerto de muestreo, es decir, en el exterior del mismo, proporciona la ventaja de que una aguja 8 o cualquier otro instrumento utilizado para perforar el tabique y la pared de la barrera pueden guiarse a través de la cavidad 11, incluso si está parcialmente lleno de material de septo y, por lo tanto, no hay riesgo de que una fuerza impregnada en el tabique a través de la aguja, es decir, por fricción o movimientos laterales, provoque que el tabique se desplace del contacto con la pared lateral de su receptáculo que podría abrirse un camino no deseado para la entrada de contaminantes desde el exterior. De este modo, el tabique contribuirá aún más a mantener la esterilidad del recipiente incluso después de haberlo perforado una vez. Las otras propiedades del tabique son las mismas que las descritas en relación con las Figs. 1, 2 y 4.

Aunque no se muestra, el puerto de muestreo que incluye el tabique puede protegerse del contacto con el entorno exterior del recipiente mediante un tapón o sello extraíble que se puede conectar a la periferia exterior de la pared que define el espacio 9 de retención y/o hacia la superficie del extremo axial superior de esta pared y/o en la periferia exterior del tabique, en el caso de que ya esté colocado en el puerto como se describió anteriormente, es decir, mediante un acoplamiento roscado, un ajuste por fricción o una conexión de unión.

Aunque la pared 7 de barrera, así como la pared que define el espacio 9 de retención para el tabique 6, se muestran formadas integralmente con el material del recipiente, estos elementos podrían formarse en forma de un inserto separado que puede ser el inserto moldeado con el material del recipiente en una ubicación apropiada o se sujeta a una abertura de la pared de la carcasa después de que se haya formado la misma. En este caso, la transición entre el inserto y la pared interna del recipiente debe, por supuesto, sellarse para evitar las grietas o huecos que podrían retener los antibióticos y dar lugar a resultados de pruebas potencialmente falsos.

Para el material del recipiente y para el tabique se puede usar cualquier material conocido utilizado en el campo. El recipiente puede estar hecho de un material flexible o de un material rígido o semirrígido. El material y las propiedades de la pared de barrera y, si se desea, de una cierta periferia de la misma pueden ser diferentes de los del resto del recipiente. Por ejemplo, mientras que el recipiente puede ser flexible en forma de bolsa, la pared de la barrera y una parte de su periferia pueden ser relativamente más rígidas para soportar las fuerzas cuando se inserta el instrumento de muestreo para perforar el tabique y romper la pared de la barrera. El espacio de retención para el tabique también se puede formar con la pared de barrera más rígida. Viceversa, la pared de la barrera puede ser relativamente más flexible en comparación con un recipiente rígido en el que esta propiedad podría lograrse mediante la reducción suficiente de la pared de la barrera en comparación con el espesor de la pared del recipiente.

REIVINDICACIONES

1. Un recipiente de preparación de muestras, para uso en pruebas de esterilidad, que comprende una carcasa (1) que tiene una pared (2) de carcasa que define un espacio (3) interior,
- 5 un soporte sobre el cual se coloca un filtro de membrana para entrar en contacto con un fluido de muestreo para ser introducido en el espacio (3) interior,
- al menos una abertura (4) de entrada al espacio (3) interior y al menos una abertura de salida desde el espacio (3) interior, y
- un puerto (5) de muestreo para permitir el acceso desde el exterior al espacio (3) interior,
- en el que dicho puerto (5) de muestreo está cerrado por un tabique (6; 10) caracterizado porque
- 10 el tabique (6; 10) está separado del espacio (3) interior por una pared (7) de barrera y en la que la pared (7) de barrera es continua e integral
- con una parte de la pared (2) de carcasa y en la que el tabique (6) está dispuesto adyacente a la pared (7) de barrera sin ningún volumen vacío situados entre ellos.
- 15 2. El recipiente de preparación de muestras de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la pared (7) de barrera está formada integralmente con una parte de la pared (2) de carcasa.
3. El recipiente de preparación de muestras de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la pared (7) de barrera está formada como una parte adelgazada de la pared (2) de carcasa.
4. El recipiente de preparación de muestras de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la pared (7) de barrera es perforable o rompible al aplicar una fuerza externa, preferiblemente aplicada a través de un
- 20 instrumento de muestreo como una aguja (8).
5. El recipiente de preparación de muestras de acuerdo con la reivindicación 4, en el que la pared (7) de barrera tiene una ubicación de perforación y/o una línea de rasgado preformadas, preferiblemente formada en el lado que se orienta hacia el tabique (6; 10).
6. El recipiente de preparación de muestras de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que al menos la parte de la pared (2) de recipiente cerca de y, opcionalmente, incluye la pared (7) de barrera que es rígida o
- 25 flexible.
7. El recipiente de preparación de muestras de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el tabique (6) está situado en un espacio (9) de retención adyacente a la pared (7) de barrera.
8. El recipiente de preparación de muestras de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el espacio (9) de retención
- 30 está formado integralmente con la pared (2) de carcasa o está formado en un inserto que también incluye la pared (7) de barrera.
9. El recipiente de preparación de muestras de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, en el que el tabique (6) tiene la forma de un bloque de material perforable y se mantiene en el espacio (9) mediante una protuberancia (12) de forma de seguro.
- 35 10. El recipiente de preparación de muestras de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el tabique (6) tiene la forma de un bloque de material perforable que tiene una propiedad de autosellado.
11. El recipiente de preparación de la muestra de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el tabique (6) está protegido del contacto con el entorno exterior por medio de una tapa o sello removible.

Fig. 1

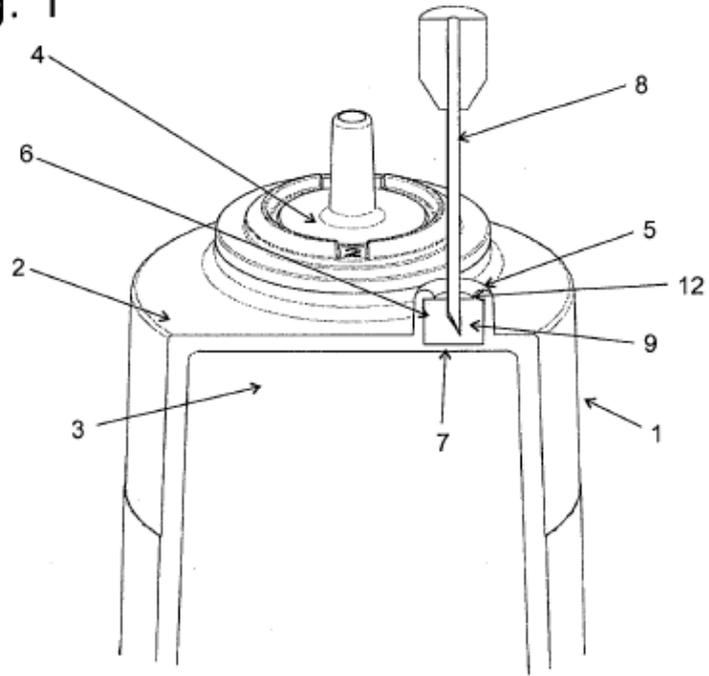


Fig. 2

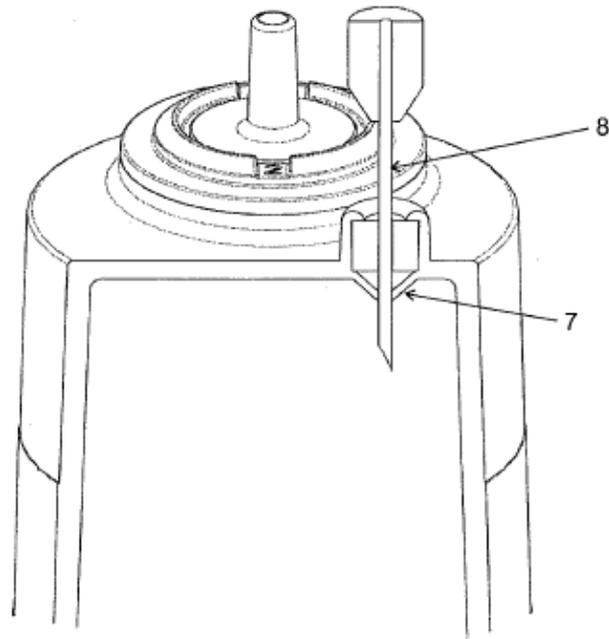


Fig. 3

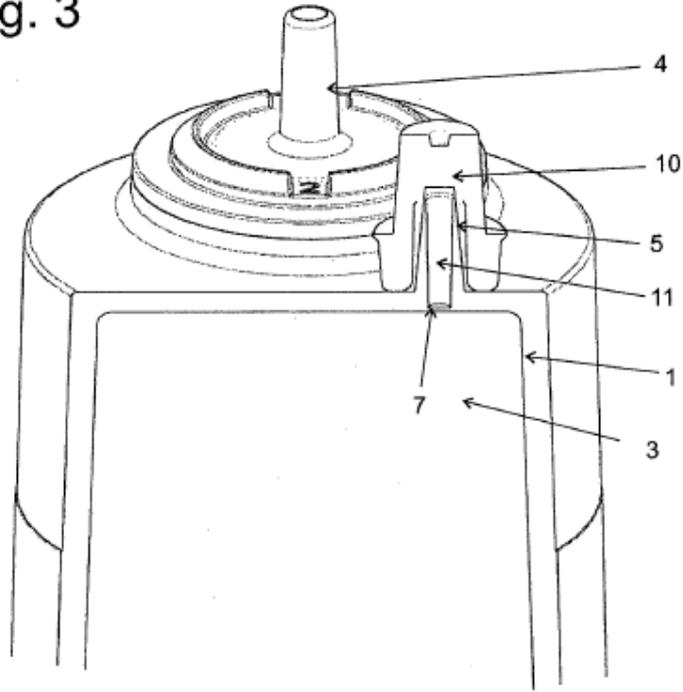


Fig. 4

