

175587

175587



SECCION DE REGISTRO
 CLASIFICACION
 CLASE G-01 G-06
 SUBCLASE N M

MODELO DE UTILIDAD

Que por veinte años se solicita a favor de BAXTER LABORATORIES,
 INC., de nacionalidad estadounidense, con domicilio en Morton
 Grove/ Illinois (Estados Unidos), y que ha de recaer sobre:
 "DISPOSITIVO PARA EFECTUAR ENSAYOS DEL TIPO DE DIFUSION RADIAL
 DE GELES ".

5

=====

Memoria Descriptiva

El registro del Modelo de Utilidad que se solicita tiene
 por objeto garantizar la explotación exclusiva en todo el terri-
 torio nacional y sus posesiones de un dispositivo para efectuar
 ensayos del tipo de difusión radial de geles, conforme se descri-
 be a continuación y se representa gráficamente en los adjuntos
 dibujos, a título de ejemplo.

10

175587



Extracto de la descripción

5 Receptáculo de poca profuhddidad provisto por lo menos de una concavidad destinada a contener un gel para efectuar determina
ciones bioquímicas mediante una técnica conocida por difusión ra-
dial de geles. Las paredes laterales de la concavidad presentan
unas indentaciones arqueadas que proporcionan una serie de áreas
a modo de compartimientos. El citado receptáculo está provisto de
una cubierta cuya parte superior está desplazada respecto a la su-
perficie superior del receptáculo cuando se coloca sobre éste di-
10 cha cubierta.

Fundamento de la invención

15 En los años recientes se ha desarrollado una valiosa téc-
nica análítica, conocida por difusión de geles, para la determi-
nación cuantitativa de varios constituyentes de fluidos biológi-
cos, tales como suero sanguíneo, plasma, orina y fluido cerebroes-
pinal. En particular, una técnica de difusión de geles, denomina-
da inmunodifusión radial, implica una reacción de precipitina del
tipo de difusión simple, en la que uno de los participantes en la
reacción se incorpora en un gel solidificado, en tanto que el otro
reactivo se introduce en un pozo desde el que se le deja difundir-
se en el gel.
20

25 La inmunodifusión radial simple fue probablemente empleada
por vez primera por Petri en sus estudios sobre el desarrollo de
colonias bacterianas en medios gelificados que contienen antisue-
ros específicos. Brit. J. Expt'l. Path. 13, 380 (1932). Esta téc-
nica de inmunodifusión radial fue ulteriormente desarrollada por
otros científicos y en particular por Mancini, que contribuyó no-
tablemente a dicha técnica con estudios cinéticos del sistema.
Immunochemistry 2, 235-254 (1.965).

30 En una versión práctica de la difusión radial de geles,



se dispersa una sustancia bioquímicamente activa, por ejemplo un
antisuero, en un agente gelificador líquido, por ejemplo agar fun-
dido, que se dispone en un receptáculo poco profundo o placa y se
deja solidificar. Cuando ha de efectuarse una determinación bioquí-
mica, se punza la superficie del gel solidificado a intervalos
aproximadamente equiespaciados para formar unos pequeños orificios
o pozos cilíndricos. Luego se introduce en los pozos el fluido
biológico a ensayar, por ejemplo un fluido corporal tal como sue-
ro sanguíneo, usando una pipeta por ejemplo. Luego se aparta el
receptáculo o se incuba durante un período de tiempo determinado,
de ordinario en una caja húmeda convencional. En un momento selec-
cionado, se examina la superficie del gel. El resultado es un área
anular alrededor de cada pozo hacia la que han emigrado los sueros
u otros fluidos corporales, los cuales experimentarán cierto gra-
do de interacción con los anticuerpos del gel para formar un área
circular de precipitado discernible. Este área de precipitación
medida contra una escala desarrollada, proporcionará una determina-
ción cuantitativa respecto al específico ensayo que se esté efec-
tuando.

Este tipo de procedimiento de ensayo inmunoquímico es par-
ticularmente útil en la identificación de las siguientes proteínas
de la sangre, de modo cuantitativo: IgG, IgM, IgA, IgD e IgE huma-
nas, transferina, ceruloplasmina, alfa₂-macroglobulina, complemen-
to C3 (beta₁-C/beta₁-A globulina), albúmina, prealbúmina, hemopexi-
na, fibrinógeno, alfa₁-ácido-glicoproteína (orosomucoide), alfa₁-
antitripsina, haptoglobina, alfa₂-HS-glicoproteína, beta₁-lipopro-
teína, beta₂-glicoproteína y proteína C-reactiva.

En vista del hecho de que los antisueros o anticuerpos
utilizados en el gel son relativamente costosos, se ha intentado
repetidamente emplear el menor área posible que sea compatible con
la obtención de unos buenos resultados. En Clin. Chim. Acta 21,



17358

21/11

517-520 (1968), los autores López y Golder proponen la aplicación de material anticuerpo al gel en pequeños discos de agar. Un antígeno que se coloca en un pozo central de cada disco se deja difundir a través del agar para formar precipitados anulares concéntricos. Este dispositivo es difícil de fabricar debido a la necesidad de disponer discos separados, no siendo fácil de llenar con seguridad y precisión debido a los vertidos separados de gel y antisueros requeridos por cada uno de los discos.

En otro intento de economizar, se ha limitado un receptáculo de poco fondo a una configuración de 1 x 3 pulgadas. En tal dispositivo, se ha observado que pueden disponerse seis pozos equidistantemente espaciados para antígeno, sin que se produzca una superposición de las áreas precipitadas concéntricamente formadas. Este dispositivo se ilustra en un informe de Lou y Shanbrom, J. Amer. Med. Ass'n. 200, página 323 (1967).

Finalmente, de acuerdo con otro atrevido intento de conseguir una economía, se ha modificado el receptáculo con paredes barreras de modo que el área que contiene el agar quede selladamente limitada a unas medidas de 0,5 x 3 pulgadas. Sin embargo, tan pequeño área, con seis pozos, no produce satisfactorios resultados. En esta disposición, las barreras constituyen paredes laterales longitudinales y paralelas, espaciadas entre sí solamente por 0,5 pulgada. Esta distancia relativamente pequeña determina la formación de un menisco cóncavo del gel de agar y una relativa deshidratación en el mismo, que deforman los resultados del ensayo de difusión al disponer el antígeno en formas no circulares.

Como resumen de la técnica anterior, los receptáculos de área reducida hasta ahora empleados para la difusión radial de geles han producido generalmente unas zonas de difusión deformadas y unos resultados de ensayos inválidos o han sido de fabrica-

175587



ción y uso nada prácticos en aplicaciones comerciales. Unas pequeñas superficies de gel, confinadas por bordes lineales o rectos, tanto si son barreras externas como internas, tropezaron con los siguientes problemas:

5 1) Si los pozos están demasiado próximos entre sí, interaccionan las zonas de reacción, inhibiéndose así la formación de zonas de precipitina redondas.

10 2) Si los pozos están más espaciados pero más cerca de los bordes del receptáculo o placa, ocurre lo siguiente: al aproximarse las zonas a los bordes de la placa, los anillos se forman hacia la barrera hasta que las zonas de precipitación resultan tangentes a ella (o al borde) o quedan en punta o cuadrados en los lugares de las anillas que se hallan más cerca de la barrera (o borde).

15 Resumen de la invención

En lo que antecede se ha expuesto en que consiste el problema, es decir, lograr la utilización de la menor cantidad posible de gel y componente bioquímicamente activo en el mismo, compatible con la obtención de unos excelentes resultados. Con relación a ello, la invención está dirigida a un receptáculo de poco fondo destinado a efectuar una serie de ensayos de difusión radial de geles. Las paredes laterales longitudinales de la porción del receptáculo que confina al gel describen una serie de arcos. Cada pared lateral es simétrica de la otra. El citado receptáculo incluye una cubierta encajable.

25 Descripción detallada de la invención

30 Para entender y apreciar plenamente el mérito de la contribución que aporta la invención, se atenderá a los adjuntos dibujos, en los que iguales números de referencia se aplican a partes idénticas.



47358

La figura 1 es una vista en perspectiva superior del dispositivo de difusión de geles, con el cierre superior en posición.

La figura 2 es la misma vista de la figura 1, con el cierre superior separado del receptáculo de poco fondo.

5 La figura 3 es una vista terminal del dispositivo de difusión de geles, con el cierre superior en posición.

La figura 4 es una vista en sección transversal tomada a lo largo de las líneas 4-4- de la figura 1.

10 La figura 5 es una vista en planta superior del citado receptáculo.

La figura 6 es una vista en perspectiva superior de otra versión del dispositivo de difusión de geles, con el cierre superior en posición.

15 La figura 7 es la misma vista de la figura 6, con el cierre superior separado de esta versión del receptáculo poco profundo.

La figura 8 es una vista terminal de esta versión.

La figura 9 es una vista en sección transversal tomada a lo largo de las líneas 9-9 de la figura 6.

20 La figura 10 es una vista en planta superior de la misma versión.

La figura 11 es una vista en planta superior del receptáculo poco profundo de otra versión; y

25 La figura 12 es una vista en planta superior del receptáculo de otra nueva versión.

30 Con referencia a la figura 1, en la que se muestra una vista del dispositivo 11 de difusión de geles de la presente invención, puede verse una porción del citado receptáculo 12 sobresaliendo por debajo del cierre superior 13. En este caso, el dispositivo de difusión de geles tiene, como se observará, una configuración generalmente rectangular con una altura vertical general



179000

relativamente baja. En la figura 2 puede apreciarse una vista más clara del receptáculo poco profundo 12, que presenta una configuración de losa rectangular que tienen una porción principal en relieve sobre un reborde, de suerte que se forme un hombro o reborde 14 en cada uno de los lados. Como se ve, los bordes horizontalmente delanteros 15 del receptáculo se extienden más allá del cierre superior 13.

Este cierre 13 comprende una porción superior relativamente plana 16, que presenta unas paredes laterales 17 ensanchadas hacia abajo y el exterior y, análogamente, unas paredes terminales 18. Las paredes laterales 19 y las paredes terminales 20 del receptáculo 12 se inclinan hacia el interior. Las dimensiones internas en sección transversal del cierre superior son mayores que las dimensiones en sección a lo largo de la parte superior del receptáculo 12, pero menores que las dimensiones en sección algo más abajo de dicha parte superior de aquél. Estas dimensiones permiten al cierre superior encajar sobre los respectivos extremos y paredes laterales del receptáculo. Utilizando un cierre superior con paredes terminales y laterales de suficiente altura, la cara inferior de la porción superior plana 16 no se apoya sobre la superficie 21 del receptáculo, sino que queda convenientemente desplazada de ella en sentido vertical. La figura 3, que ilustra una vista terminal, muestra la forma de encajado conseguida entre el cierre citado y el receptáculo. La vista en sección transversal de la figura 4 acentúa más tal detalle. Se verá por las figuras 3 y 4 que los bordes inclinados del cierre superior no tocan la superficie superior del hombro o reborde 14.

El receptáculo 12, como puede verse en las figuras 2 y 5, presenta una concavidad alargada 23 con un fondo 22. Las paredes laterales 24 de esta concavidad incluyen una serie de indentacio-



175587

nes arqueadas y espaciadas 25, estando las de una pared directamente opuestas a las de la otra pared. Los arcos formados por las indentaciones opuestas definen, cada uno de ellos, segmentos de un cuarto de círculo imaginario, aproximadamente,. Por consiguiente, la concavidad ofrece el aspecto de ser el resultado de la su-
5 te, la concavidad ofrece el aspecto de ser el resultado de la su-
presión de las porciones intermedias entre una serie de concavidades circulares, de manera que todas ellas se hallen en recíproca comunicación. Una importante ventaja de esta disposición es la de que permite la introducción de material gelificador líquido por
10 cualquier parte de la concavidad 23. Como el material gelificador es fluido, pasará entonces a las otras porciones o compartimientos de la concavidad 23, evitándose así la necesidad de introducir dicho material en zonas de ensayo individuales.

El material para la fabricación del dispositivo de difu-
15 sión de geles de esta invención puede ser un plástico, tal como uno transparente o translúcido rígido. En tal caso, el cierre superior 13 y el receptáculo poco profundo 12 pueden producirse mediante técnicas de moldeo por inyección. Se verá en la figura 4 que el receptáculo está rebajado a lo largo de su fondo. Usando
20 material transparente, puede determinarse fácilmente el grado de difusión a lo largo del ensayo, observando a través del fondo y de la parte superior, sin necesidad de retirar la cubierta superior 13.

Plásticos transparentes adecuados para la fabricación del
25 dispositivo de la invención son, por ejemplo, el poliestireno, policarbonato, polietileno, metacrilato metílico o "TPX" (polímero de metil-penteno).

Con referencia ahora a las figuras 6 a 10, que corresponden respectivamente a las figuras 1 a 5 explicadas antes con gran
30 detalle, se ilustra en ellas otra versión. Sin embargo, se verá que esta modificación se relaciona principalmente con la provisión



175537

de dos concavidades paralelas 31 y 32, cada una de ellas con una configuración similar a la anterior concavidad 23. En esta versión, puede ser conveniente disponer un receptáculo de poco fondo pero algo más extenso para acomodar las dos concavidades. Como esta versión es esencialmente igual en los demás aspectos a la primera, no parece necesario describir sus partes como anteriormente.

La figura 11 es una vista en planta superior de otra versión en la que el receptáculo de poco fondo tiene una configuración circular y la concavidad 35, cuyas paredes presentan unas indentaciones arqueadas, es de naturaleza anular. Naturalmente, en esta versión el cierre superior será en general circular. En otra versión como la mostrada en la figura 12, la concavidad 41 tiene una configuración cuadrada, con un ramal cruzado o transversal 42. En esta versión, la totalidad del dispositivo será en general de forma cuadrada, como asimismo el cierre superior. Por lo que antecede, resultará evidente que las concavidades destinadas a contener el gel pueden disponerse en una serie de hileras y presentar otra variedad de configuraciones.

La ventaja de las versiones mostradas en las figuras 6 a 12 consiste en que, en la misma placa, determinadas combinaciones de concavidades individuales permiten realizar diferentes ensayos en distintos momentos, sin infiltración de anteriores zonas de reacción en la porción no usada del gel sobre la placa. Así, si las concavidades se disponen en hileras sobre una placa, como se muestra en las figuras 6 a 10, no puede haber interacción alguna entre las hileras de pozos, porque cada serie de éstos está confinada dentro de su concavidad. Análogamente, si la concavidad se dispone en una configuración circular sobre una placa, como en la figura 11, no puede haber ninguna interacción a través del círculo. A modo de comparación, en las placas de la técnica anterior que contienen una multiplicidad de pozos, por ejemplo 24 pozos en una



sola superficie de gel, después de que se han usado varios de estos pozos, algunos de los no usados se pierden de ordinario para su empleo, debido a interacción con los pozos usados.

En la práctica, el área o compartimiento configurado por un conjunto de indentaciones arqueadas opuestas se punza para formar un solo pozo por compartimiento. Entra en el ámbito de esta invención el que las dimensiones sean seleccionadas de modo que el área de cada compartimiento sea aproximadamente de 0,17 a 0,18, y preferiblemente 0,177 pulgadas cuadradas. Un compartimiento que tenga un diámetro de unos 12 mm es eminentemente adecuado. Debido a la utilización única de las indentaciones arqueadas de las paredes laterales de la concavidad, el dispositivo de difusión de geles dotado del área citada por compartimiento es capaz de realizar determinaciones de proteínas adultas que hasta ahora requerían áreas superficiales de gel comprendidas entre 0,250 y 0,600 pulgadas cuadradas por pozo, aproximadamente.

La zona de difusión del gel está determinada por la actividad y cantidad de antígeno, anticuerpo u otra sustancia bioquímicamente activa contenida en el gel y por la concentración de la correspondiente sustancia reactiva contenida en la muestra del pozo. La tecnología convencional aceptada requiere que los caracteres específicos del gel que contiene antígeno o anticuerpo produzcan anillos de difusión no inferiores a unos 3,0 mm de diámetro, porque unas zonas más pequeñas no son suficientemente sensibles para la obtención de resultados cuantitativos precisos. Este requisito se basa en el uso de un tamaño patrón de pozo de 2,5 mm de diámetro aproximadamente, que deja un radio de 0,25 mm por lo menos a cada lado del pozo, con un anillo de difusión mínimo de 3,0 mm de diámetro circundando al pozo. Preferiblemente, los diámetros de las zonas de difusión del gel varían entre 3,5 y 9,0 mm

175587



aproximadamente, a fin de proporcionar la deseada sensibilidad y precisión en la determinación cuantitativa.

Otra dimensión interesante es la profundidad de la concavidad 23, por ejemplo, que es aproximadamente de 2 a 3 mm, y preferiblemente de 2,5 mm, como queda dicho, siendo más bien de poco fondo. Generalmente, la concavidad representada por las figuras 1 a 5, por ejemplo, tendrá un volumen de 1,4 a 1,6 ml aproximadamente. Cuando se utiliza la versión de dos hileras de las figuras 6 a 10, el volumen total es del orden de unos 2,8 a 3,2 ml. En un receptáculo de poca profundidad que tiene unas medidas externas de 1,50 x 3,75 pulgadas aproximadamente, pueden acomodarse de hecho dos hileras de concavidades. Con el tipo de dimensiones mencionado, se disponen generalmente seis compartimientos o zonas cuando se utiliza una sola concavidad, mientras que con dos concavidades se establecen doce compartimientos.

En la práctica, cada concavidad del receptáculo contiene preferiblemente cuatro compartimientos por lo menos, de los cuales se usaran generalmente tres para muestras de control de tres diferentes niveles de actividad y se emplearán uno o más para la muestra desconocida.

En la preparación del gel, puede usarse cualquier agente gelificador convencional, por ejemplo gelatina, pectina, gel de sílice, almidón, polisacáridos de algas marinas, tales como agar, algina y carragenina, agarosa purificada, preparada por ejemplo mediante métodos descritos en las patentes estadounidenses Nos. 3.281.409, 3.335.127 y 3.362.884, agentes gelificadores polímeros sintéticos, tales como la poli(acrilamida) transversalmente enlazada que se describe en la patente estadounidense nº 3.046.201, la celulosa modificada descrita en la patente estadounidense nº 3.360.440 y materiales análogos.

El material del gel puede contener cantidades menores de

175587



5 varios aditivos, tales como por ejemplo materiales neutralizadores, preservadores, agentes protectores, electrolitos, surfactantes y sustancias similares, dependiendo en parte del ensayo específico a emplear con el dispositivo de difusión de geles de esta invención.

10 Se comprenderá que el uso del dispositivo aquí definido no se limita a ningún específico ensayo de difusión radial, entendiéndose que pueden emplearse todos y cada uno de tales ensayos. El dispositivo puede utilizarse, por ejemplo, para la determinación cuantitativa de pequeñas concentraciones de antígenos, anticuerpos, enzimas, hormonas, proteínas, esteroides, productos de metabolismo de hidratos de carbono, proteínas y lípidos, antibióticos y otras medicinas y drogas administradas para el tratamiento de enfermedades, y componentes análogos de fluidos biológicos, tales como suero sanguíneo, plasma, orina y fluido cerebroespinal.

15 Ilustrativos de los ensayos de difusión radial para los que se halla adaptado el dispositivo, son los relativos a hormonas tales como HCG, como se describe en la patente estadounidense nº 3.171.783, ensayos para enzimas enlazadas con DPNH, tales como LDH, como se describe en la solicitud estadounidense, número seriado 20 693.095, depositada el 26 de diciembre de 1.967, y enzimas hidrolíticas tales como amilasa, como se describe en la solicitud estadounidense, número seriado 55.972, depositada el 17 de julio de 1.970, ensayos sobre componentes coagulantes de la sangre, tales como plasmina y plasminógeno, como se describe en la solicitud estadounidense número seriado 764.628, depositada el 2 de Octubre 25 de 1968, y trombina, como se describe en la solicitud estadounidense número seriado 764.627, depositada el 2 de octubre de 1968, y ensayos sobre anticuerpos de fijación complementarios, como se describe en la solicitud estadounidense número seriado 848.338, 30 depositada el 7 de agosto de 1969.



Aunque se han mostrado y descrito versiones particulares de la invención, resultará evidente para los expertos en la materia que pueden efectuarse varios cambios y modificaciones en las mismas sin apartarse de la invención, deseándose cubrir por consiguiente todos los cambios y modificaciones que entren en el verdadero espíritu y ámbito de aquélla.

Los términos en que se ha redactado esta memoria deberán ser tomados siempre en sentido amplio, no limitativo.

NOTA DE REIVINDICACIONES

Se reivindica como de propia y nueva invención a favor de BAXTER LABORATORIES, INC., con domicilio en Morton Grove/ Illinois (Estados Unidos), lo especificado en las siguientes reivindicaciones:

1ª.- Dispositivo para efectuar ensayos del tipo de difusión radial de geles, caracterizado en que comprende un receptáculo preferentemente transparente provisto por lo menos de una concavidad a lo largo de su superficie superior, presentando dicha concavidad unas indentaciones arqueadas a lo largo de cada pared lateral de la misma, encontrándose las indentaciones arqueadas de un lado frente a las del otro lado para formar así una serie de compartimientos, cada uno de ellos interconectado por lo menos con otro mediante porciones restringidas de la citada concavidad.

2ª.- Dispositivo según la reivindicación 1ª, caracterizado en que la superficie superior del receptáculo está relativamente ininterrumpida, a excepción de la citada concavidad.

3ª.- Dispositivo según la reivindicación 2, caracterizado en que la concavidad es alargada.

4ª.- Dispositivo según la reivindicación 2ª, caracterizada en que la concavidad es de configuración anular.

5ª.- Dispositivo según la reivindicación 2ª, caracterizado en que la concavidad tiene una configuración cuadrada.

175



6^a.- Dispositivo según la reivindicación 1^a, caracterizado en que el receptáculo tiene paredes provistas de una expansión hacia el exterior y en el que tales paredes se inclinan hacia el interior desde su fondo.

5 7^a.- Dispositivo según la reivindicación 6^a, caracterizado en que incluye una cubierta preferentemente transparente dotada de una porción superior y paredes laterales inclinadas ensanchándose estas paredes laterales hacia el exterior y estando adaptadas para encajar sobre las paredes igualmente inclinadas del receptáculo, presentando unas dimensiones tales que la cara inferior de la porción superior de la cubierta no quede en contacto con la superficie superior del receptáculo, una vez encajada sobre el mismo.

10 8^a.- Dispositivo según la reivindicación 7^a, caracterizado en que el receptáculo tiene un reborde extendido hacia el exterior sustancialmente desde el fondo de las paredes laterales del receptáculo.

15 9^a.- Dispositivo según la reivindicación 7^a, caracterizado en que la concavidad se llena con un gel.

20 10^a.- Dispositivo según la reivindicación 9^a, caracterizado en que el gel es seleccionado entre el grupo consistente en agar, agarosa, gelatina y pectina.

11^a.- Dispositivo según la reivindicación 10^a, caracterizado en que el gel de cada compartimento incluye un pequeño pozo situado centralmente respecto a aquél.

25 12^a.- Dispositivo según la reivindicación 9^a, caracterizado en que el área superficial del gel es de 0,17 a 0,18 pulgadas cuadradas aproximadamente por compartimento.

13^a.- Dispositivo según la reivindicación 12^a caracterizado en que la profundidad de dicha concavidad es de 2 a 3 mm aproximadamente.

30 14^a.- Dispositivo para efectuar ensayos de difusión radial en ge-

175587



21

les sobre una serie de muestras biológicas, según las anteriores reivindicaciones, caracterizado en que se ponen en contacto las muestras con un gel que contiene un adecuado reactivo bioquímicamente activo para las citadas muestras biológicas, mediante difusión desde una serie de pozos perforados en la superficie del gel, conteniéndose éste último por lo menos en una concavidad de una superficie superior del receptáculo, cuya concavidad presenta unas indentaciones arqueadas a lo largo de cada pared lateral de la misma, disponiéndose tales indentaciones arqueadas de una pared lateral frente a las de la otra pared lateral para definir así una serie de compartimientos, cada uno de ellos interconectado por lo menos con otro mediante porciones restringidas de la citada concavidad.

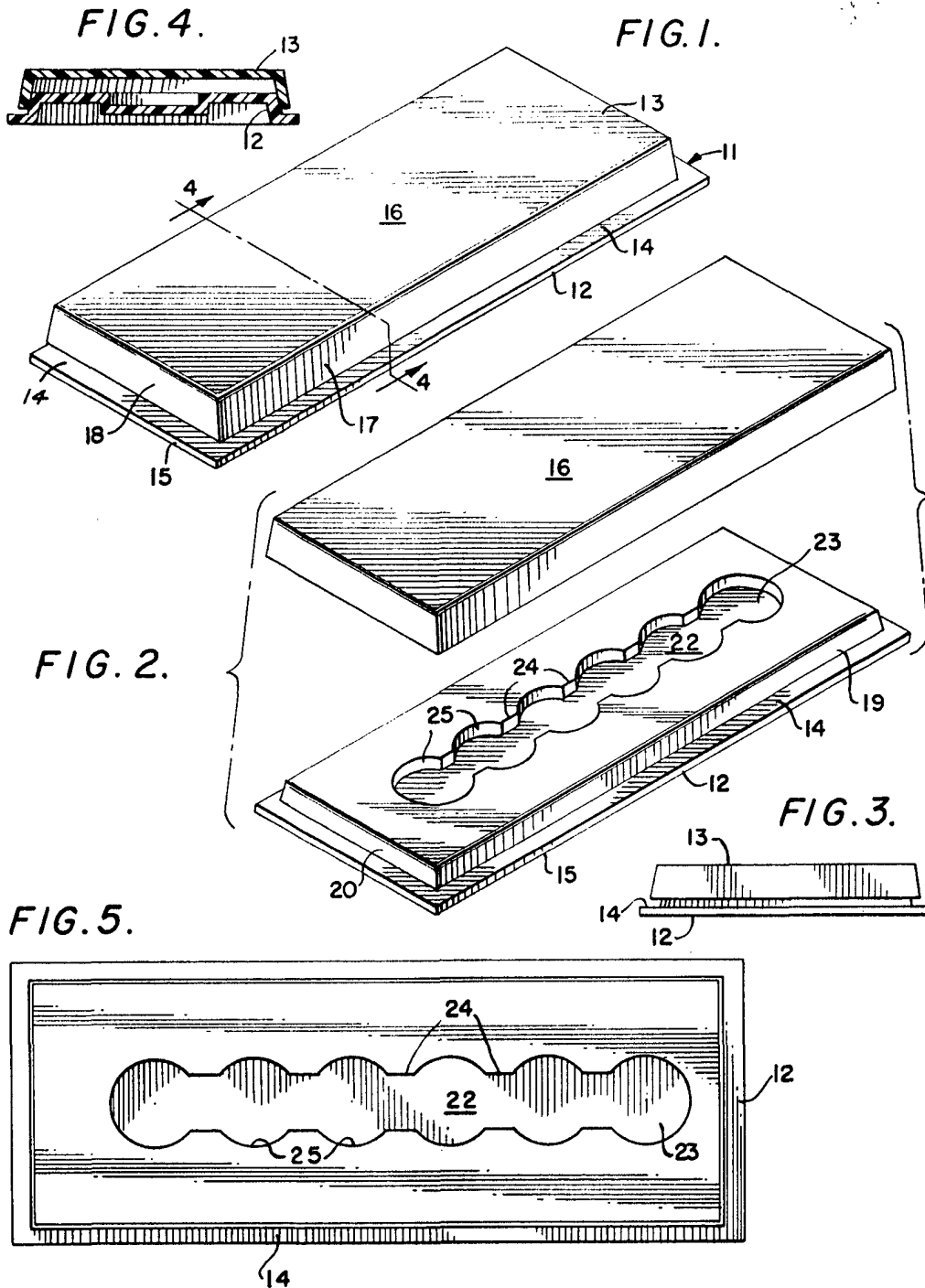
15^a.- "DISPOSITIVO PARA EFECTUAR ENSAYOS DEL TIPO DE DIFUSION RADIAL DE GELES "

Tal y como se deja descrito en la memoria precedente, que consta de quince hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras y tres hojas de planos.

Madrid, 20 de Diciembre de 1.971

P.A. de BAXTER LABORATORIES, INC.

Victor Gil Vega



Escala Variable
Madrid, 20-12-71
P.A.



FIG. 6.

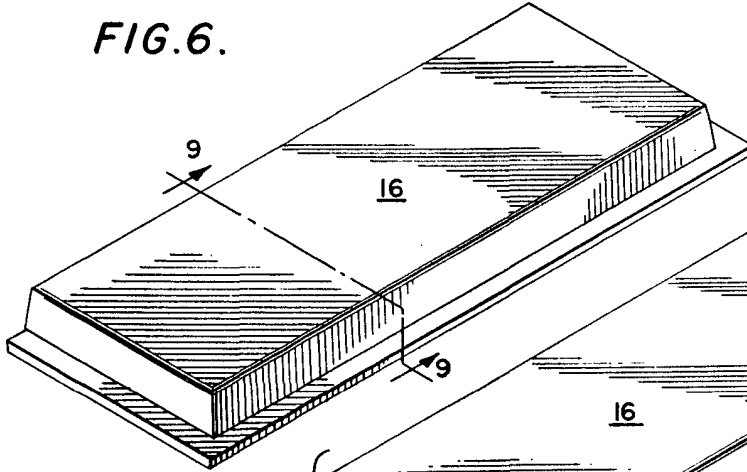


FIG. 7.

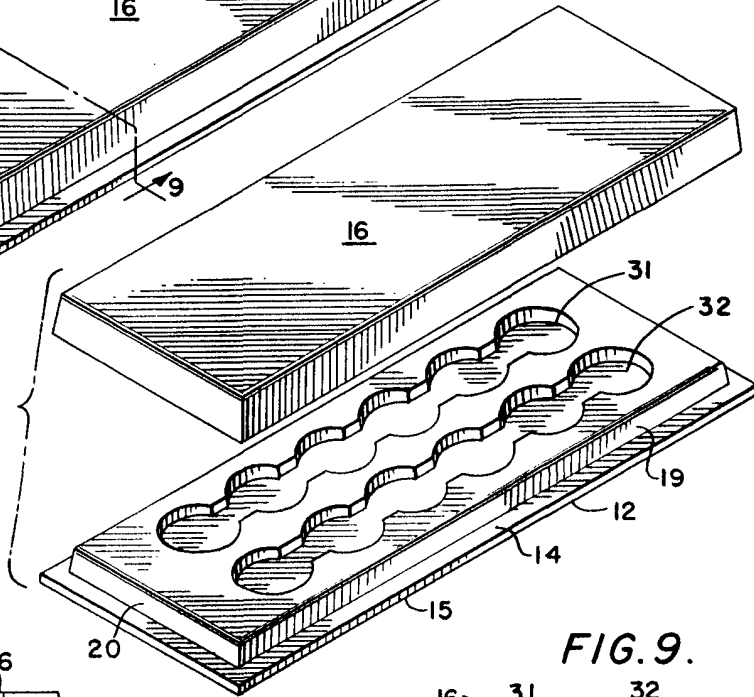


FIG. 8.

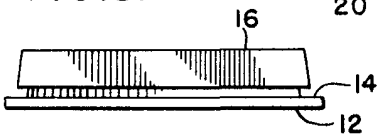


FIG. 9.

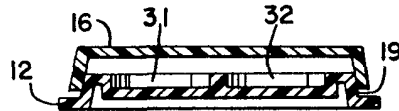
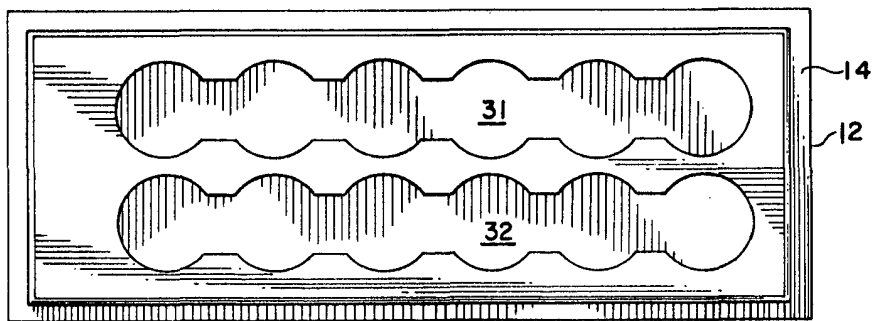


FIG. 10.



Escala Variable
Madrid, 20-12-71
P.A.



FIG. 11.

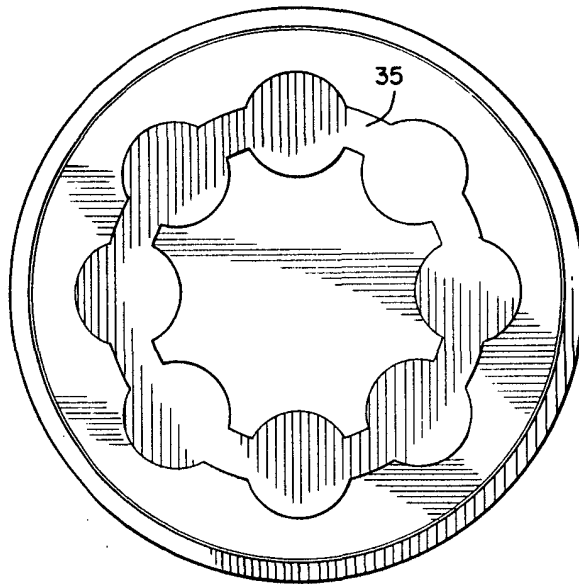
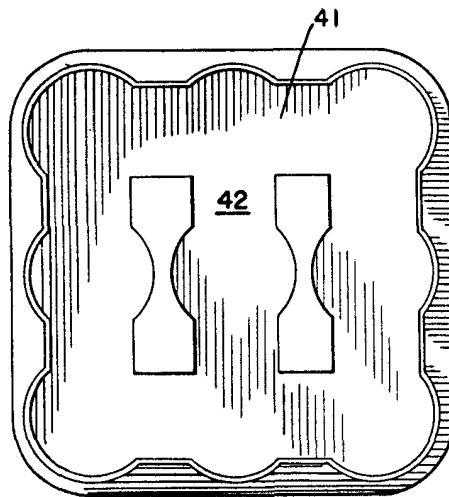


FIG. 12.



Escala Variable
Madrid, 20-12-71
P.A.