

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

CONCEDIDA 20 JUN 1978	ES	11	NUMERO	462.275	10	A1
		22	FECHA DE PRESENTACION	10-9-1977		

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO 76/27468	13-9-1976	Francia

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL G 01 N	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION "DISPOSITIVO PERFECCIONADO DE ANALISIS DE MUESTRAS POR MEDICION DEL FLUJO DE CALOR LIBERADO DURANTE LA PUESTA EN CONTACTO DE CADA UNA DE LAS MUESTRAS CON UN REACTIVO"

71 SOLICITANTE (S) COMMISSARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE (B 5975.3 BM)
--

DOMICILIO DEL SOLICITANTE 29, rue de la Fédération 75752 Paris, Francia
--

72 INVENTOR (ES) Joseph Marchand y André Roger

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-66.961)
--

20 JUN 1978

Jga

Concedido el Registro de acuerdo con lo que se figura en la presente descripción y según el contenido de la memoria adjunta.

La presente invención tiene por objeto un dispositivo de análisis de muestras por medida del flujo de calor liberado en el curso de la puesta en contacto de cada una de las muestras con un reactivo.

El dispositivo objeto de esta invención se destina, más específicamente, a la dosificación enzimática de un substrato, contenido en muestras de suero sanguíneo.

Se requerda que puede ser del mayor interés, para un dispositivo de análisis de muestras, utilizado en química clínica, principalmente para el análisis de sueros sanguíneos, permitir efectuar a una cadencia elevada, dosificaciones sucesivas de muestras de pequeño volumen.

Desde ese punto de vista, los calorímetros clásicos de conducción de calor no pueden utilizarse en química clínica, teniendo en cuenta la importancia de las duraciones requeridas para su puesta en equilibrio térmico antes del análisis de una muestra.

De este modo, se han puesto a punto dispositivos particulares con anterioridad a la invención para el análisis de muestras en química clínica. Estos dispositivos comprenden, habitualmente, un sistema de puesta en contacto de las muestras con un reactivo, concebido y asociado de forma apropiada a un sistema de detección del flujo liberado en el curso de la puesta en contacto de inercia térmica reducida.

El conjunto de los dispositivos del tipo citado concebidos con anterioridad a la invención, tienen el inconveniente de no merecer una confianza suficiente,

y de no permitir la obtención más que de una cadencia de análisis limitada, exigiendo tiempos, de puesta en equilibrio de la muestra y del reactivo a poner en contacto, demasiado elevados.

Es conocido, por ejemplo, un dispositivo para el que la puesta en contacto de las muestras con el reactivo enzimático, se efectúa fijando este último sobre un soporte unido al detector. Este dispositivo tiene el inconveniente de no permitir dosificaciones sucesivas satisfactorias, ya que el reactivo enzimático se conserva de una dosificación a la siguiente.

Es conocido, asimismo, un dispositivo para el que la puesta en contacto se efectúa realizando, de forma discontinua, una mezcla de volúmenes de suero y de reactivo, previamente equilibrados.

Este dispositivo tiene el inconveniente de exigir, para cada una de las dosificaciones, un volumen demasiado importante de suero, y de exigir disposiciones complejas para la puesta en circulación del suero y del reactivo y las operaciones de lavado.

La presente invención tiene, precisamente, por objeto, un dispositivo de análisis secuencial de muestras, por mediación del flujo de calor liberado en el curso de la puesta en contacto de cada una de las muestras con un reactivo, que permite paliar los citados inconvenientes.

El dispositivo objeto de esta invención se caracteriza porque comprende:

- 1) en el interior de un recinto aislante térmicamente:

- medios para regular la temperatura reinante en el citado recinto,

- recipientes abiertos en su extremo superior, cada uno de los cuales contiene una muestra de volumen determinado, teniendo estos recipientes una inercia térmica reducida y siendo eléctricamente aislantes,

- medios de posicionamiento de los citados recipientes, susceptibles de desplazar a cada uno de los citados recipientes, entre una posición de almacenamiento y una posición de análisis,

- un depósito de solución del citado reactivo,

- medios de distribución de la solución del citado reactivo, susceptibles de distribuir, en cada uno de los citados recipientes en posición de análisis, un volumen predeterminado del citado reactivo,

- medios para detectar las temperaturas respectivas de la muestra contenida en el recipiente en posición de análisis y el volumen de reactivo destinado a ser puesto en contacto con esta última.

- medios termoelectrónicos de inercia térmica reducida para detectar el flujo de calor liberado en el curso de la puesta en contacto de cada una de las muestras con el reactivo,

- medios para asegurar la circulación del flujo de calor, susceptibles de limitar las fluctuaciones térmicas en la zona que rodea a cada uno de los citados recipientes en posición de análisis.

- 2) en el exterior del citado recinto,

- medios de medición del equilibrio térmico

co, entre la muestra del recipiente en posición de análisis y el volumen de reactivo destinado a ser puesto en contacto con esta última,

- medios de medición del flujo de calor liberado, en el curso de la puesta en contacto de cada una de las muestras con el reactivo,

- medios de mando de los citados medios de distribución de la solución del citado reactivo,

- medios de mando de los citados medios de posicionamiento de dichos recipientes.

El dispositivo de la invención, tal como se caracteriza anteriormente, tiene principalmente la ventaja de permitir el análisis de una pluralidad de muestras, tales como muestras de suero sanguíneo de cadencia elevada.

Se observa, en efecto, que este dispositivo asocia de forma ventajosa:

- un sistema de distribución de muestras pre-equilibradas que, comprendiendo los citados recipientes y los citados medios de posicionamiento de estos últimos, permite el análisis a cadencia elevada de muestras de pequeño volumen, generalmente inferior a 100 μ l en el caso de dosificaciones enzimáticas, por la aplicación de reacciones que son rápidas y totales en presencia de un exceso de reactivo enzimático,

- un detector de flujo de calor de inercia térmica reducida, cuyo retorno al equilibrio es rápido,

- medios que, destinados a asegurar la circulación del flujo de calor, permiten una puesta en equilibrio térmico rápida de cada una de las muestras y del

volumen de reactivo a poner en contacto con esta última, limitando las fluctuaciones térmicas en su proximidad.

Según la invención, los citados recipientes están constituidos, de preferencia, por cazoletas de aluminio anodizado, insertas o no en un bloque metálico, y dispuestas con regularidad sobre, al menos, una banda de soporte, realizada a fin de asegurar el enlace térmico entre el detector y cada una de las cazoletas, y constituyendo, en combinación con un sistema susceptible de accionar su desplazamiento paso a paso, los citados medios de posicionamiento de los recipientes.

Por otra parte, según la invención, los citados medios de detección del flujo de calor, comprenden dos pilas termoeléctricas de inercia térmica reducida, y de poder termoeléctrico elevado, montadas en oposición, estando constituidas de preferencia, cada una de estas pilas, por un montaje en serie de termopares, por ejemplo, de telururo de bismuto, excitados positiva o negativamente.

Según una disposición preferente de la invención, las citadas pilas se hallan dispuestas en el interior del citado recinto, a fin de que cada uno de los recipientes en posición de análisis, se encuentre interpuesto entre las citadas pilas, en contacto con una de ellas, y separado de la otra por un aislante térmico.

Por otra parte, según la invención, los citados medios de circulación del flujo de calor, susceptibles de limitar las fluctuaciones térmicas en la zona

próxima a un recipiente en posición de análisis, están constituidos, de preferencia, por un bloque metálico de capacidad calorífica elevada, que aloja con un buen contacto térmico a los citados medios de detección del flujo de calor, y que permite, por una parte, la introducción y la extracción de un recipiente, destinado a ser colocado en el interior del citado bloque en posición de análisis y, por otra parte, la distribución de un volumen predeterminado de reactivo en el citado recipiente en posición de análisis.

Según una disposición preferente de la invención, el citado bloque aloja la parte de los citados medios de distribución de reactivo, que contiene el volumen de reactivo a introducir en el recipiente, que acaba de ser colocado en posición de análisis.

Según la invención, el citado bloque presenta dos aberturas, que permiten el paso de la citada banda de soporte de los citados recipientes, estando obturadas estas aberturas, cuando un recipiente se encuentra en el interior del citado bloque en posición de análisis, por piezas aislantes, siendo llevadas estas piezas por la citada banda que separa a los recipientes.

El dispositivo de la invención tiene la ventaja de poder ser fácilmente automatizado. A este efecto, lleva, además, dos conjuntos de medios asociados, respectivamente, a los citados medios de medición del equilibrio térmico, y a los citados medios de detección del flujo de calor, para accionar los citados medios de mando de los medios de posicionamiento de los recipientes y de distribución de la solución de enzima.

Otras características y ventajas de la presente invención resaltarán más claramente, por la lectura de la descripción que se sigue, de un ejemplo de realización del dispositivo objeto de la invención, proporcionado a título ilustrativo, pero en modo alguno limitativo.

Esta descripción se efectuará con referencia a las figuras esquemáticas anejas 1 y 2, en las que se ha representado:

- en la figura 1, una vista de conjunto en corte vertical del dispositivo de la invención,

- en la figura 2, una vista en corte horizontal del dispositivo de la invención.

Aunque la aplicación del dispositivo de la invención no se limita a la dosificación enzimática de un substrato contenido en muestras de suero sanguíneo, la descripción que sigue se refiere, a título ilustrativo, a este tipo de análisis.

En la figura 1, se observa que el dispositivo de la invención se compone de dos conjuntos, interno y externo, respecto a un recinto 1 térmicamente aislante, llevando principalmente el conjunto interno, por una parte, sistemas de distribución de muestras de suero y de fracciones de una solución de enzima y, por otra parte, un sistema de detección de los flujos de calor liberado, por la puesta en contacto de las muestras con la enzima, y llevando el conjunto externo sistemas de medición de los flujos y de mando de los sistemas del conjunto interno.

Puede observarse que dicho recinto 1 se ha-

lla delimitado sucesivamente, desde el exterior hacia el interior, por una pared aislante 3, destinada a limitar los cambios térmicos con el exterior, un volumen de agua 5, regulado por medios 7 de tipo conocido, una pared semi-aislante 9, destinada a permitir la evacuación de las calorías desprendidas en el interior del recinto por el citado volumen de agua 5, amortiguando simultáneamente los movimientos bruscos de su regulación. El citado volumen de agua 5 se halla regulado, de preferencia, a $25^{\circ} \pm 0,01^{\circ}\text{C}$, y la citada pared semi-aislante 9 se halla constituida, de preferencia, por una hoja de polietileno no revestida de teflón.

Se observa en la figura 1 que el espacio interno del citado recinto, en el que el aire es eliminado al máximo, para limitar los tiempos de transferencia térmica, está subdividido, por una pared 11 de un material de capacidad calorífica elevada, tal como aluminio, en dos zonas, externa e interna, respecto a la citada pared 11, que constituyen, respectivamente, una zona de pre-equilibrado P, y una zona de análisis A.

En el interior de dicha zona de pre-equilibrado P, se encuentran una pluralidad de cazoletas 13 que, de preferencia de aluminio anodizado, contienen cada una una muestra de volumen dado de suero sanguíneo, un depósito 14 de solución de enzima, situado sobre un soporte 16 solidario del recinto 1, y un distribuidor 18 de fracciones predeterminadas de 50 a 100 μl de dicha solución de enzima.

Más específicamente, las citadas cazoletas 13, insertas cada una en un soporte metálico 13', por

ejemplo de aluminio, son soportadas por bandas metálicas 15, asimismo de preferencia de aluminio; estas bandas 15 están destinadas a ser desplazadas horizontalmente a lo largo de rampas 17, guiándolas en translación a través de la citada zona de análisis A, bajo la acción de un empujador 19 accionado, por mediación de cables 21, por un motor paso a paso 23. De este modo, las citadas bandas 15, susceptibles de atravesar la citada zona A por las aberturas 11a y 11b, practicadas en la citada pared 11, permiten el posicionamiento en la zona A de cada una de las citadas cazoletas 13, distribuidas con regularidad sobre una banda 15.

Se observa que las citadas cazoletas están separadas sobre una banda 15 por piezas 15' térmicamente aislantes, siendo susceptibles dichas piezas de obturar las citadas aberturas 11a y 11b cuando una cazoleta se encuentra en posición de análisis en dicha zona A.

Puede observarse, asimismo, a la vista de las figuras 1 y 2, que tres bandas distintas están alineadas sobre las citadas rampas 17, a fin de efectuar, según una cadencia apropiada, la descarga de la banda extrema 15c, y la carga de una nueva banda 15a, bajo la acción de empujadores 25 y 27, accionados por un motor paso a paso 29.

Por otra parte, se observa que, para la introducción de una fracción de solución de enzima en cada una de las cazoletas 13, una vez posicionada en dicha zona A, el tubo de desagüe 31 del citado distribuidor 18, atraviesa la citada pared metálica 11, teniendo esta pared 11 una forma tal, que aprisiona la parte del

citado tubo de desagüe 31, que contiene la fracción de solución destinada a ser distribuída en la cazoleta 13, que acaba de ser posicionada en dicha zona A. De este modo, la pared 11, de un material de capacidad calorífica elevada, permite, por una parte, una circulación satisfactoria del flujo de calor liberado por la dosificación de una muestra hacia el volumen de agua 5 y, por otra parte, una rápida puesta en equilibrio térmico de la muestra y del reactivo de la dosificación siguiente. Por otra parte, se ve en la figura que, en el interior de dicha zona de análisis A, está situado un detector 33 de los flujos de calor liberados en el curso de la dosificación enzimática de cada una de las muestras. Más específicamente, este detector 33 está constituido por dos pilas termoeléctricas 35 y 37, montadas en oposición, estando constituida cada una de estas pilas por un montaje en serie, por medio de barras de cobre, de termopares de preferencia de telururo de bismuto excitados positiva o negativamente, llevándose este montaje por una placa 39 de aluminio anodizado.

Pueden utilizarse, por ejemplo, pilas que, designadas comercialmente por CIT Alcatel de módulos P4, se componen de ocho pares de telururo de bismuto excitados positiva o negativamente.

De este modo, las pilas 35 y 37 son, de forma ventajosa, pilas de inercia térmica reducida, y de poder termoeléctrico elevado. El umbral de detección del detector 33, así constituido, es próximo a 1 mcal.

Por otra parte, se observa que las citadas pilas 35 y 37 se hallan dispuestas simétricamente a am-

— bos lados del paso de una banda 15, estando fijada la pila 35 sobre un bloque de aislamiento térmico 36.

Se observa, por otra parte, que las citadas pilas 35 y 37 están dispuestas en la citada zona A, de tal modo que una cazoleta 13 en posición de análisis esté en contacto con la pila 37 y el bloque de aislamiento térmico 36 fijado sobre la pila 35.

Por otra parte, se ve en la figura 1 que dos termopares 41 y 43, montados en oposición, se encuentran dispuestos, respectivamente, en la proximidad de la cazoleta contenida en la zona A y del tubo de desagüe 31 del distribuidor 18. Estos termopares están destinados al control de la diferencia de temperatura entre una muestra y el volumen de reactivo enzimático a introducir en esta última, debiendo ser la diferencia de temperatura inferior a $10^{-2} \text{ } ^\circ\text{C}$ para efectuar una dosificación.

El detector 33 y los termopares 41 y 43 están unidos a dispositivos de medición apropiados 45 y 47, por hilos conductores, lo más finos posibles.

El dispositivo anteriormente descrito comprende, además, de forma ventajosa, a fin de quedar automatizado, medios eléctricos por mediación de los cuales el dispositivo de medición 45 acciona los motores 23 y 29 de avance paso a paso de las cazoletas 13, y el dispositivo de medición 47 acciona el distribuidor 18 de fracciones predeterminadas de solución de enzima.

Teniendo en cuenta la descripción anterior, el principio de funcionamiento del dispositivo automatizado por medios apropiados es el siguiente:

- después del posicionamiento de una cazoleta

ta 13 en la zona de análisis A, los termopares 41 y 43 aseguran el control de la puesta en equilibrio térmico de la muestra contenida en esta cazoleta y del volumen de reactivo enzimático a poner en contacto con esta última,

- el desencadenamiento del distribuidor 18, cuando la señal emitida por los termopares 41 y 43 es representativa del equilibrio deseado entre la muestra y el reactivo correspondiente a una diferencia de temperatura entre estos últimos inferior a 10^{-2}°C , origina la reacción enzimática, atravesando el flujo de calor entonces liberado la pila termoeléctrica 37, circulando a continuación a través de la pared 11, desde la zona A hacia el volumen de agua regulada 5,

- la puesta en marcha del motor 23, y eventualmente del motor 29, cuando la señal emitida por el detector 33 es representativa de su retorno al equilibrio, permite el posicionamiento en la zona A de la cazoleta siguiente.

Se precisa que el dispositivo, tal como ha sido anteriormente descrito, permite dosificar, por hora, al menos diez muestras de suero, de un volumen comprendido entre 50 y 100 μl , con una precisión del orden de 5%.

Se precisa, por otra parte, que el valor del flujo de calor de las reacciones rápidas y totales realizadas en la zona A, puede ser deducido de la amplitud de la señal emitida por el detector 33, cuyo tiempo de respuesta es suficientemente pequeño.

El valor del flujo puede también ser dedu-

cido de la integración de la señal emitida por el detector, adoptando un tiempo fijo de medida.

El control del detector 33 del dispositivo se efectúa por medio de una resistencia eléctrica, colocada en una cazoleta 13, liberando en esta última una energía calorífica dada.

Por otra parte, el funcionamiento térmico de la cadena de medición puede ser controlado por la detección del flujo de calor liberado por una reacción química conocida.

Se proporciona, a continuación, a título ilustrativo, un ejemplo de aplicación del dispositivo de la invención para la dosificación de la urea en la sangre por hidrólisis de la urea por la ureasa.

En el recinto 1 se han colocado, por una parte, cazoletas que contienen, cada una de ellas, con vistas a un muestreo, 100 μ l de una solución de urea de concentraciones dadas variables, y por otra parte, una cazoleta que contiene 100 μ l de un suero sanguíneo a dosificar, siendo tomado este suero a dosificar en una cubeta de 20 ml de 20 sueros normales.

En el distribuidor 18, se ha introducido una solución de ureasa de 65 unidades internacionales por ml de tampón fosfato de 0,05 M/l de pH igual a 6,5 y que contiene 10 g/l de EDTA.

Los resultados obtenidos son los siguientes:

para una solución de urea a 1,56 g/l, la amplitud de la señal emitida es de 19,8 μ V \pm 0,02 μ V,

para una solución de urea a 0,8 g/l, la amplitud de la

señal emitida es de $13,4 \mu V \pm 0,02 \mu$, para una solución de urea a $0,33 \text{ g/l}$, la amplitud de la señal emitida es de $10,2 \mu V \pm 0,02 \mu V$.

La concentración en urea del suero a dosificar, dada por el dispositivo de la invención, es de $0,32 \text{ g/l}$, siendo la concentración de este suero, dada por la dosificación de Boehringer, de $0,33 \text{ g/l}$.

De modo similar, el dispositivo de la invención puede aplicarse de forma ventajosa, para la dosificación de glucosa, de ácido úrico, de colesterol contenidos en muestras de suero sanguíneo pretratado o no.

- REIVINDICACIONES -

=====

Los puntos de Invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

12.- Dispositivo perfeccionado de análisis de muestras por medición del flujo de calor liberado en el curso de la puesta de contacto de cada una de las muestras con un reactivo, caracterizado porque incluye:

12) en el interior de un recinto aislante térmicamente;

- medios para regular la temperatura que reina en el citado recinto, recipientes abiertos en su extremo superior, cada uno de los cuales contiene una muestra de volumen determinado, teniendo estos recipientes una inercia térmica reducida y siendo eléctricamente aislantes,
- medios de posicionamiento de los citados recipientes, susceptibles de desplazar a cada uno de los citados recipientes, entre una posición de almacenamiento y una posición de análisis, - un depósito de solución del citado reactivo, - medios de distribución de la solución del citado reactivo, susceptibles de distribuir en cada uno de los citados recipientes en posición de análisis, un volumen predeterminado del citado reactivo, - medios para detectar las temperaturas respectivas de la muestra contenida en el recipiente en posición de análisis, y el volumen del reactivo destinado a ser puesto en contacto

12

- con esta última, - medios termoeléctricos de inercia térmica reducida para detectar el flujo de calor liberado, en el curso de la puesta en contacto de cada una de las muestras con el reactivo, - medios para asegurar la circulación del flujo de calor, susceptibles de limitar las fluctuaciones térmicas en la zona que rodea a cada uno de los citados recipientes en posición de análisis. 2º) en el exterior del citado recinto, - medios de medición del equilibrio térmico entre la muestra del recipiente en posición de análisis y el volumen de reactivo destinado a ser puesto en contacto con esta última, - medios de medición del flujo de calor liberado en el curso de la puesta en contacto de cada una de las muestras con el reactivo, - medios de mando de los citados medios de distribución de la solución del citado reactivo, - medios de mando de los citados medios de posicionamiento de los citados recipientes.

2ª.- Dispositivo según la reivindicación 1ª, caracterizado porque los citados recipientes están constituidos por cazoletas de aluminio anodizado.

3ª.- Dispositivo según la reivindicación 1ª, caracterizado porque los citados recipientes están constituidos por cazoletas de aluminio anodizado insertas en bloques de aluminio.

4ª.- Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 3ª, caracterizado porque los citados medios de posicionamiento de los recipientes llevan, al menos, una banda guiada en translación, que soporta a los citados recipientes, y un sistema de mando del desplazamiento paso a paso de la citada banda, estando

109

dispuestos los citados recipientes sobre la citada banda según un paso constante.


5ª.- Dispositivo según la reivindicación 1ª, caracterizado porque los citados medios de detección del flujo de calor llevan dos pilas termoeléctricas de inercia térmica reducida y de poder termoeléctrico elevado, montadas en oposición.

6ª.- Dispositivo según la reivindicación 5ª, caracterizado porque cada una de las citadas pilas está constituida por un montaje en serie de termopares de semi-conductores.

7ª.- Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 5ª y 6ª, caracterizado porque las pilas están dispuestas en el citado recinto, de tal modo que cada uno de los recipientes en posición de análisis quede interpuesto entre las citadas pilas, en contacto con una de ellas, y separado de la otra por un aislante térmico.

8ª.- Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 7ª, caracterizado porque los citados medios para asegurar la circulación del flujo de calor, están constituidos por un bloque metálico de capacidad calorífica elevada, que aloja a los citados medios de detección del flujo de calor, y permite, por una parte, la introducción y la extracción de un recipiente destinado a estar colocado en el interior del citado bloque en posición de análisis, y por otra parte, la distribución de un volumen de reactivo en el citado recipiente en posición de análisis.

9ª.- Dispositivo según la reivindicación



8ª, caracterizado porque el citado bloque aloja la parte de los citados medios de distribución de reactivo que contiene el volumen de reactivo destinado a ser puesto en contacto con la muestra del recipiente en posición de análisis.


10ª.- Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 9ª, caracterizado porque el citado bloque presenta dos aberturas que permiten el paso de la citada banda de soporte de dichos recipientes, siendo obturadas estas aberturas, cuando un recipiente se encuentra en el interior del citado bloque en posición de análisis, por piezas aislantes, siendo llevadas estas piezas por la citada banda que separa a los recipientes.

11ª.- Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 10ª, caracterizado porque lleva, además, dos conjuntos de medios asociados, respectivamente, a los citados medios de medición del equilibrio térmico y a los citados medios de detección del flujo de calor para accionar los citados medios de mando de los medios de posicionamiento de los recipientes y de distribución de la solución del reactivo.

12ª.- DISPOSITIVO PERFECCIONADO DE ANALISIS DE MUESTRAS POR MEDICION DEL FLUJO DE CALOR LIBERADO DURANTE LA PUESTA EN CONTACTO DE CADA UNA DE LAS MUESTRAS CON UN REACTIVO.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, representado en los dibujos que se acompañan y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de diecinueve hojas es

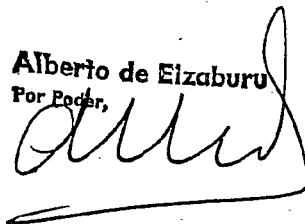


critas a máquina por una sola cara.

Madrid, 27.OCT.1977

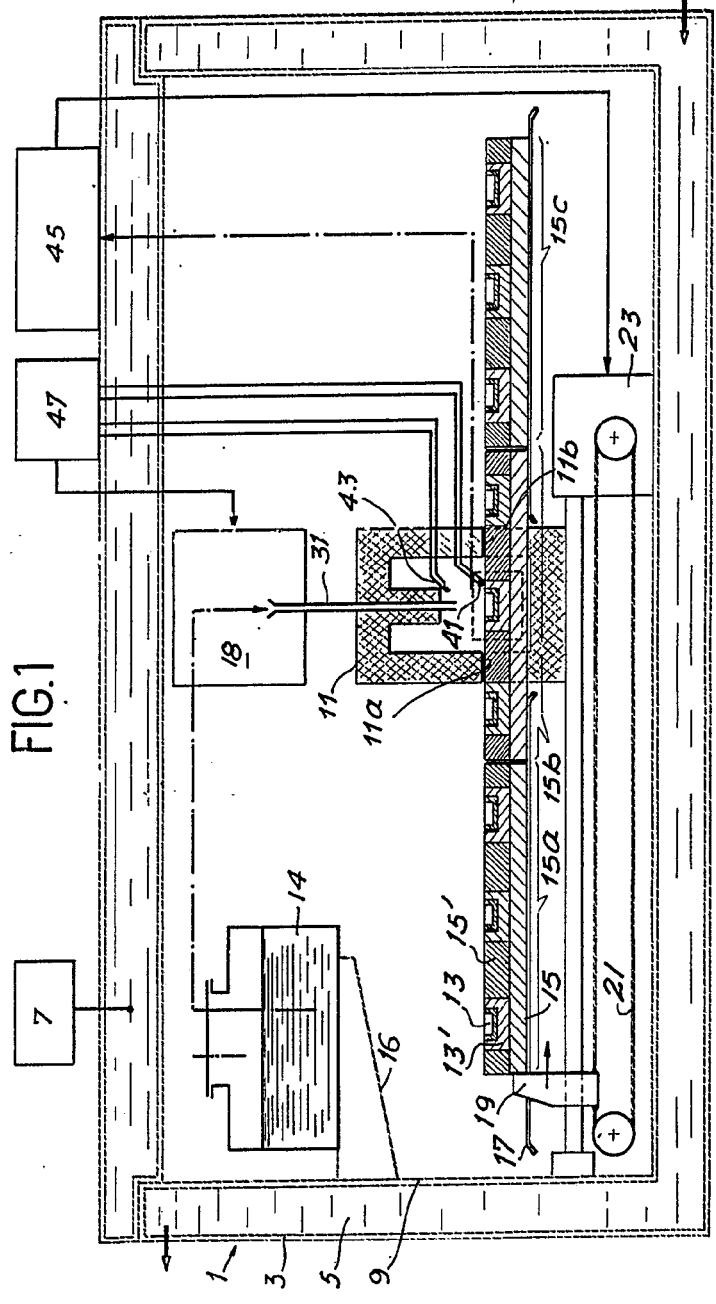
P.A.

Alberto de Eizaburu
Por Poder,



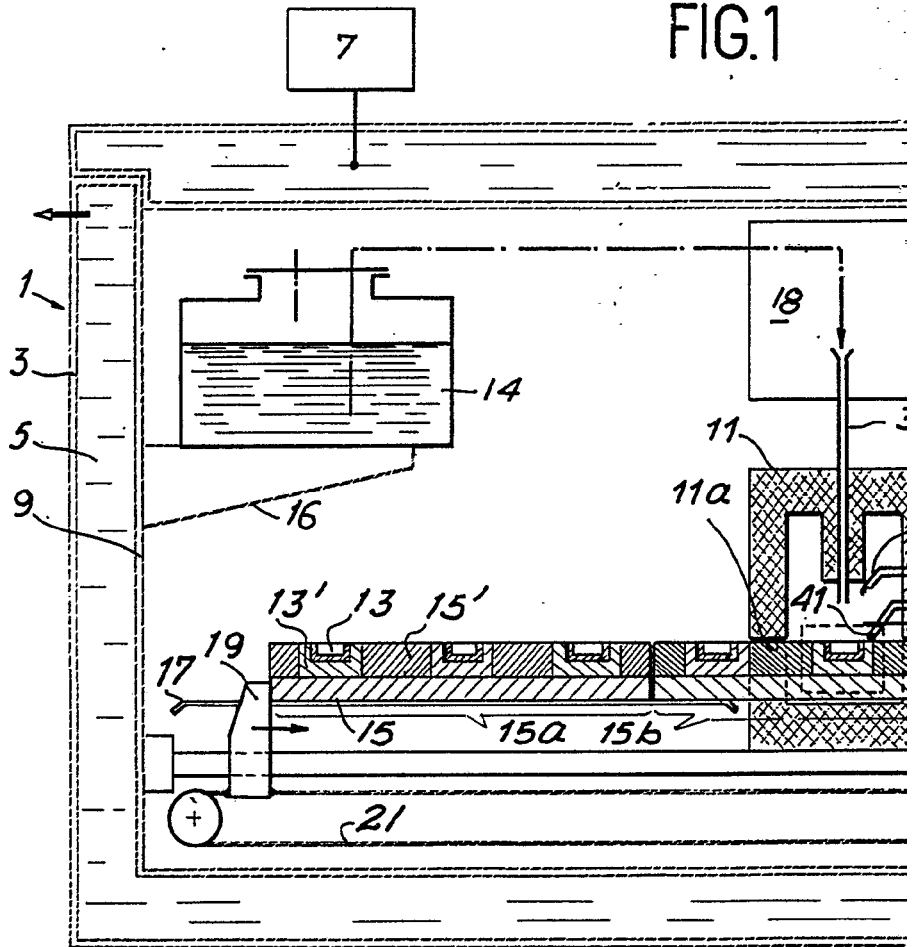
EMM./



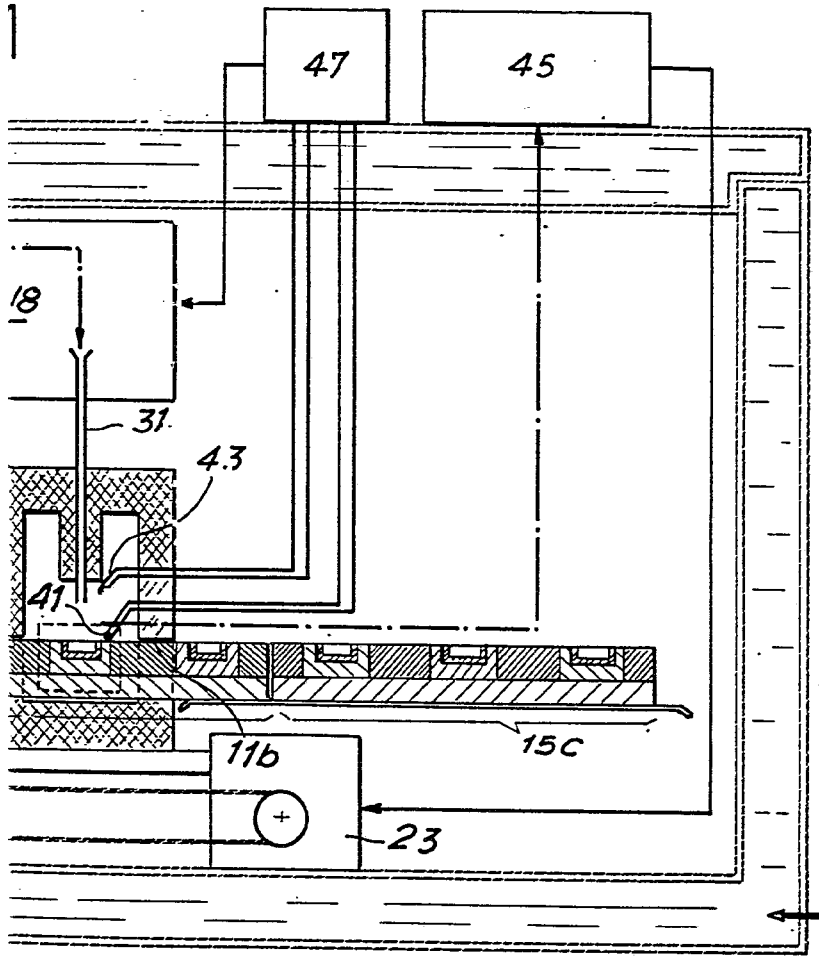


Bois de Fitzburey
Paris

FIG.1



66961



Alberto de Elizaburu
Por Poder,
Alberto de Elizaburu

FIG.2

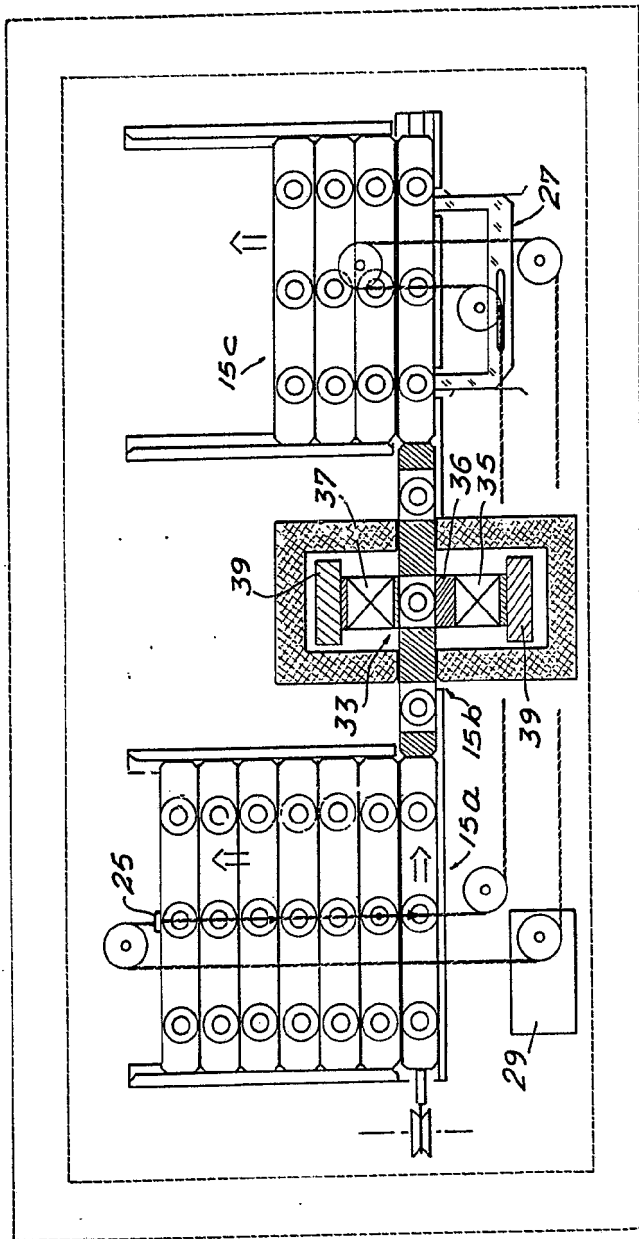


FIG. 2

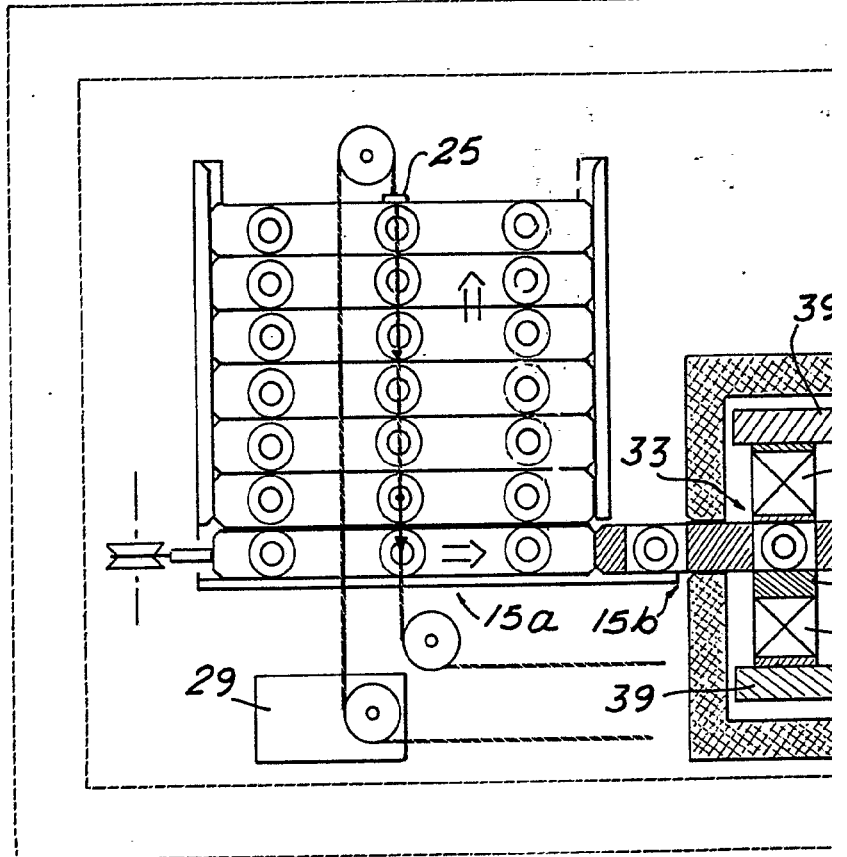
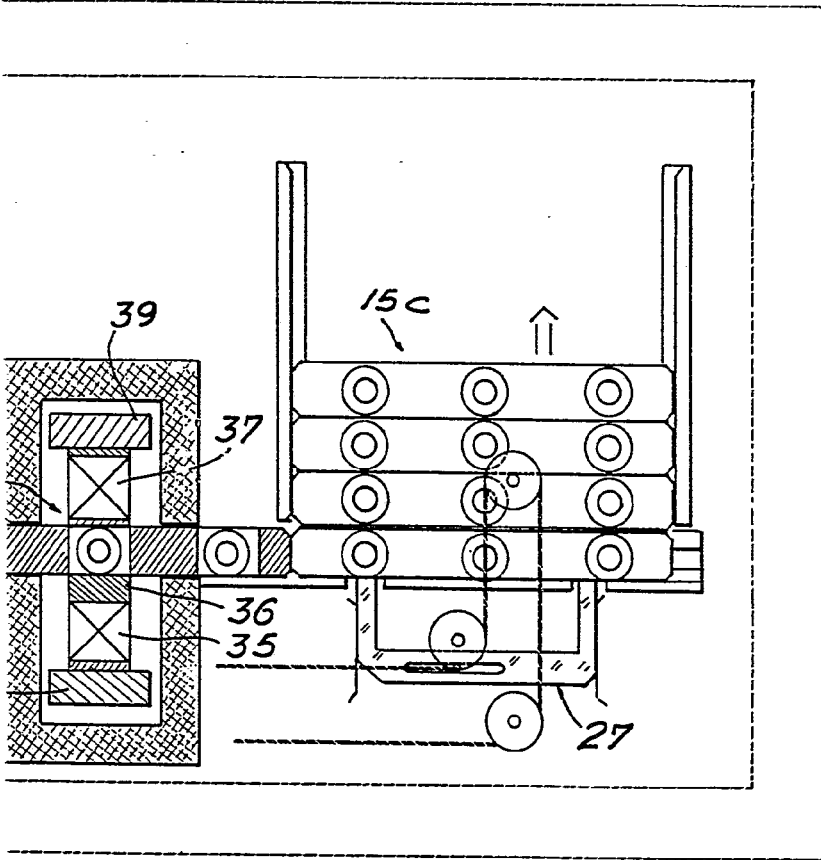


FIG. 2



Alberto de Eizaburu
Por Poder
Alberto de Eizaburu