

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 574 211**

51 Int. Cl.:

**A61B 5/0215** (2006.01)

**G01L 9/12** (2006.01)

**A61B 5/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.11.2011** **E 11790759 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.03.2016** **EP 2643671**

54 Título: **Sensor de presión en miniatura**

30 Prioridad:

**24.11.2010 FR 1059678**

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

**15.06.2016**

73 Titular/es:

**NANOMADE CONCEPT (100.0%)**  
**42 Avenue du Général De Croutte**  
**31100 Toulouse, FR**

72 Inventor/es:

**MOUCHEL LA FOSSE, ERIC y**  
**SONGEON, LIONEL**

74 Agente/Representante:

**LÓPEZ CAMBA, María Emilia**

**ES 2 574 211 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**

Sensor de presión en miniatura.

5 La invención se refiere a un sensor de presión en miniatura. Es especialmente útil para medir la presión de un fluido transportado por un conducto y, en particular, para medir una distribución espacial, axial o circunferencial de dicha presión en dicho conducto.

10 La medición de la presión, relativa o absoluta, y en particular de la distribución espacial o temporal de la presión, de un fluido transportado en un conducto permite determinar numerosos parámetros relativos a las condiciones de paso de dicho fluido y determinar las propiedades intrínsecas del fluido transportado por el conducto, propiedades como la viscosidad de dicho fluido o su caudal instantáneo.

15 Conocer estos parámetros es especialmente útil cuando el fluido transportado es un fluido corporal, humano o animal, como la sangre o la orina. Por ejemplo, la medición de la presión de un fluido o de la distribución espacial de dicha presión durante la circulación extracorporal, en puente, de este fluido en un conducto instrumentado permite recoger informaciones sobre las propiedades de este fluido y sus condiciones de circulación sin necesidad de recoger muestras del mismo. Según otro ejemplo de aplicación, especialmente ventajoso, la medida de la presión, de su distribución espacial o temporal puede realizarse en un conducto intracorporal como un vaso sanguíneo.

20 Los dispositivos para medir la presión, no intrusivos, conocidos de la técnica anterior, están formados por un cuerpo de prueba en el que la deformación se mide con ayuda de una galga, llamada extensiométrica, y dicho cuerpo de prueba debe acoplarse mecánicamente al conducto de modo que la deformación del conducto, bajo el efecto de la presión del fluido que transporta, se transmita a dicho cuerpo de prueba. La solicitud de patente internacional WO2006122750 describe un sensor de presión de este tipo capaz de ser implantado en un conducto intracorporal como un vaso sanguíneo.

30 Los documentos WO03/018307, "Nanoparticle films as sensitive strain gauges" Herrmann J et al y "Elastic membranes of close-packed nanoparticle arrays" Klara E. Mueggenburg et al describen la utilización de un ensamblado de nanopartículas como detector de tensiones (deformaciones). La necesidad de obtener un acoplamiento mecánico entre el conducto y el cuerpo de prueba del sensor modifica localmente la respuesta mecánica del conducto, incluso modifica la forma de este conducto y puede tener consecuencias sobre las condiciones de paso del fluido. Así, estos sensores no permiten medir una distribución circunferencial o axial de la presión en distancias pequeñas.

35 Para resolver las insuficiencias de la técnica anterior, la invención propone un dispositivo para medir la presión de un fluido transportado en un conducto, caracterizado porque consta de:

- 40 a. un primer electrodo;
- b. un segundo electrodo;
- c. un ensamblado de nanopartículas conductoras o semiconductoras en contacto con los dos electrodos;
- d. un dispositivo de medición que brinda una información proporcional a una propiedad eléctrica del ensamblado de nanopartículas, y dicha propiedad se mide entre el primer y el segundo electrodos, y es sensible a la distancia entre las nanopartículas del ensamblado;
- 45 e. el ensamblado de nanopartículas, enlazado mecánicamente a un sustrato flexible, que tiene un enlace mecánico con el fluido transportado en el conducto, de modo que las distancias entre las nanopartículas de dicho ensamblado se modifican por una variación de presión en dicho fluido; el sustrato flexible puede enlazarse al conducto de modo que el ensamblado de nanopartículas esté en la interfaz entre dicho sustrato flexible y una pared del conducto.

50 Así, la utilización de nanopartículas permite fabricar un sensor a la vez muy sensible y de pequeñas dimensiones, adaptable a numerosas situaciones de medición. En efecto, así colocado sobre un sustrato flexible, dicho ensamblado de nanopartículas se puede utilizar como cuerpo de prueba y medir directamente una fuerza que se le aplique, independientemente de la rigidez del soporte sobre el que se coloque el dispositivo o se puede colocar sobre un cuerpo de prueba en el que puede medir las deformaciones, estos dos modos de utilización pueden combinarse.

55 Esta configuración permite sobre todo conservar el ensamblado de nanopartículas como cuerpo de prueba del sensor de presión, mientras que el sustrato solo tiene una influencia muy reducida sobre las condiciones de paso del fluido.

60 Otras ventajas de la utilización de nanopartículas resaltarán en los modos de realización ventajosos, descritos a continuación, que pueden aplicarse de forma individual o según cualquier combinación técnicamente operativa.

65 En todo el texto, el verbo «enlazar» y el término «enlace» expresan una relación funcional entre dos elementos, especialmente la expresión «enlace mecánico» expresa una transmisión de fuerzas entre los elementos

considerados que dicha transmisión sea directa o que el flujo de fuerzas atravesase igualmente otros elementos.

5 Ventajosamente, el dispositivo objeto de la invención consta de unos medios capaces de enlazar mecánicamente el sustrato flexible sobre el que está colocado el ensamblado de nanopartículas a la pared de un conducto que transporte un fluido. Este modo de realización es especialmente ventajoso para tratar de recuperar de forma provisional el dispositivo objeto de la invención en un conducto, por ejemplo en un conducto intracorporal.

10 Según un modo de realización del dispositivo objeto de la invención, los medios de enlace mecánico entre el sustrato flexible y el conducto constan de una anilla que puede abrirse por una bisagra para insertar en ella el conducto, y el sustrato flexible forma parte de la bisagra de dicha anilla. Este modo de realización permite proponer un dispositivo de medición en forma de broche cuyas secciones son de constitución rígida, fáciles de manejar, pero la rigidez de las secciones no influye en la respuesta del conducto, debido a la flexibilidad de la bisagra, y permite una medición fina de las variaciones, especialmente temporales, de la presión del fluido transportado en dicho conducto.

15 Ventajosamente, las nanopartículas están hechas de oro y el sustrato flexible está formado por un material biodegradable. Así, el dispositivo objeto de la invención puede colocarse sobre un conducto intracorporal y eliminarse de forma natural.

20 Según un modo de realización particular del dispositivo objeto de la invención, la propiedad eléctrica medida del ensamblado de nanopartículas es la capacidad eléctrica de dicho ensamblado. Así la medición de la variación de dicha propiedad eléctrica, y por consiguiente de la presión del fluido transportado por el conducto, puede realizarse sin contacto y a distancia, especialmente con la intermediación de un circuito resonante, y sin que el dispositivo esté conectado a un circuito por una conexión hilada. Este modo de realización es especialmente ventajoso cuando el dispositivo objeto de la invención se utiliza para la medición de la presión de un fluido transportado en un conducto intracorporal.

La invención se refiere también a un conducto instrumentado capaz de transportar un fluido y que consta de un dispositivo según cualquiera de los modos de realización descritos anteriormente.

30 Según un modo de realización de dicho conducto objeto de la invención, el dispositivo de medición está enlazado a la pared del conducto, y dicho conducto forma el cuerpo de prueba. Este modo de realización está adaptado especialmente para medir la presión de un fluido cuando circula por un circuito extracorporal. El conducto instrumentado simplemente se coloca en dicho circuito.

35 Según otro modo de realización, compatible con el anterior, el dispositivo de medición de la presión está enlazado a la pared interna del conducto en contacto con el fluido transportado. Este modo de realización es más ventajoso especialmente cuando el ensamblado de nanopartículas del dispositivo de medición de la presión se utiliza directamente como cuerpo de prueba. En este caso el conducto instrumentado permite proporcionar una información muy precisa sobre la distribución de la presión de paso y deducir informaciones tanto sobre las propiedades del fluido como de sus condiciones de paso.

La invención se describirá de forma más precisa en el marco de sus modos de realización preferidos, en absoluto limitativos, y en las figuras 1 a 6, en las que:

- 45
- la figura 1 representa en perspectiva y en vista superior un sensor elemental que forma parte del dispositivo objeto de la invención según uno de sus modos de realización;
  - la figura 2 ilustra en sección el principio de funcionamiento de un sensor elemental según un ejemplo de realización del dispositivo objeto de la invención, donde el sensor elemental es sensible a una sollicitación ligeramente paralela a la dirección de apilado de las capas de nanopartículas, figura 2A sin sollicitación del sensor elemental, figura 2B cuando se produce una sollicitación mecánica del sensor elemental;

50

  - la figura 3 muestra en sección y desde el extremo dos variantes de puesta en práctica de un dispositivo objeto de la invención en un conducto, figura 3A sobre la pared interna del conducto, figura 3B sobre la pared externa de dicho conducto;
  - la figura 4 ilustra el funcionamiento de un sensor elemental, llamado continuo, en perspectiva y en vista superior;

55

  - la figura 5 es un ejemplo desde el extremo y en sección de la utilización de un sensor elemental continuo como el que representa la figura 4, para la fabricación de un dispositivo según un modo de realización de la invención, y dicho sensor elemental continuo estaría instalado en el interior de un conducto, figura 5A, o en el exterior del conducto, figura 5B;

60

  - la figura 6 representa según una vista desde el extremo y en sección, un ejemplo de realización del dispositivo objeto de la invención en el que interviene una anilla provista de una zona con bisagra;
  - y la figura 7 es un ejemplo de realización visto en perspectiva y desde el extremo de un conducto instrumentado según un modo de realización de la invención.
- 65

Figura 1, según un ejemplo de realización, el dispositivo de medición objeto de la invención consta de un sensor elemental (100) formado por un primer electrodo (101) y un segundo electrodo (102), un ensamblado de nanopartículas (110) conductoras o semiconductoras de electricidad enlazadas por un ligando eléctricamente aislante (no representado). Según este ejemplo de realización, dicho ensamblado consta de al menos dos capas de nanopartículas (110) apiladas según una dirección de apilado (Z). Los dos electrodos (101, 102) están en contacto eléctrico con el ensamblado de nanopartículas. Los medios de medición (120) permiten medir una propiedad eléctrica del ensamblado de nanopartículas, por ejemplo, su resistencia eléctrica. El ensamblado formado por los dos electrodos y el ensamblado de nanopartículas se coloca sobre un sustrato (130), y se recubre ventajosamente de una película aislante (no representada). Con una deformación equivalente, un sensor elemental de este tipo es al menos 100 veces más sensible que una galga de extensometría piezoresistiva clásica montada en puente llamado de Wheastone. La dimensión de las nanopartículas (110) está comprendida entre 2.10<sup>-9</sup> metros, o nanómetros, y puede alcanzar 50 nm de modo que el grosor del sensor elemental es muy débil, como máximo del orden de 0,2 mm, pero puede reducirse a 0,02 mm (10<sup>-6</sup> metros) según la dimensión de las nanopartículas y el número de capas apiladas.

Figura 2A, vista en sección y sin sollicitación, las nanopartículas del ensamblado del sensor elemental se colocan en una pila ligeramente compacta. Figura 2B, cuando se aplica una sollicitación mecánica (200) al ensamblado de nanopartículas, la distancia entre todas o parte de las nanopartículas (110) del ensamblado se modifica, lo que modifica las propiedades eléctricas de dicho ensamblado. La medición de una propiedad eléctrica sensible a dicha distancia permita así determinar la intensidad de dicha sollicitación mecánica. La sollicitación mecánica puede ser una fuerza, una presión o una deformación impuesta al dispositivo objeto de la invención, bien directamente, o mediante la intermediación de un cuerpo de prueba. El sustrato (130) se considera flexible ya que no se opone a la modificación de la distancia entre las nanopartículas (110) cuando se aplica directamente una sollicitación al ensamblado.

Figura 3, según un ejemplo de realización del dispositivo objeto de la invención, que consta de uno o varios sensores elementales (100) formados cada uno de ellos por un ensamblado de nanopartículas, repartidos sobre la circunferencia de un conducto (300), en el interior del cual se transporta un fluido. Cada uno de estos sensores elementales funciona según el principio ilustrado en la figura 2, es decir, que es sensible a una sollicitación mecánica aplicada de forma ligeramente paralela a la dirección de apilado de las nanopartículas del ensamblado.

Figura 3A, según un ejemplo de realización, los sensores elementales (100) se colocan en el interior del conducto (300) en contacto con el fluido transportado. Así, cada uno de dichos sensores mide directamente la presión aplicada, allí donde se encuentre. Como el grosor de los sensores elementales (100) es muy fino, su presencia no perturba el paso del fluido.

Figura 3B, según otro ejemplo de realización, los sensores elementales (100) se colocan en el exterior del conducto (300), entre la pared de dicho conducto y un sustrato (130) de forma ligeramente homotética a la forma del conducto. La fuerte sensibilidad de los sensores elementales permite utilizar un sustrato (130) cuya rigidez es ligeramente equivalente a la de la pared del conducto (300) y su presencia no modifica prácticamente las condiciones de paso del fluido por dicho conducto.

Este sustrato flexible (130) permite también conectar los sensores elementales a la pared del conducto (300), estén colocados en el interior o en el exterior de dicho conducto. Según un primer ejemplo de realización, el sustrato flexible es esencialmente elástico y la conexión con el conducto (300) se realiza como si se tratara de un broche, expandiéndolo para conectarlo al exterior del conducto o comprimiéndolo para conectarlo al interior del conducto (300). Alternativamente, el sustrato flexible presenta una rigidez lo suficientemente débil para que pueda enroscarse en el conducto. En este último caso un montaje puede mejorar dicha conexión.

Figura 4, según otro ejemplo de realización de un sensor elemental, llamado sensor elemental continuo (400) que consta de una pluralidad de primeros electrodos (401) y una pluralidad de segundos electrodos (402) en contacto con un ensamblado de nanopartículas, depositadas sobre un sustrato (130). Así, al medir las variaciones de una propiedad eléctrica del ensamblado de nanopartículas cuando este recibe una sollicitación de un sistema de sollicitaciones (410, 410'), y seguidos de una serie de mediciones asociadas dos a dos, según las distintas combinaciones posibles de electrodos (401, 402) entre estas dos pluralidades, es posible establecer un perfil de variación (451, 452) de dicha propiedad eléctrica sobre toda la superficie del ensamblado y, por consiguiente, deducir informaciones sobre el sistema de sollicitaciones (410, 410') en el origen de dicha variación de la propiedad eléctrica.

Figura 5, este sensor elemental continuo (400) puede ponerse en práctica en el interior de un conducto (300), figura 5A, o en el exterior del mismo, figura 5B, para obtener una cartografía de la presión del fluido transportado. Figura 5A, según un ejemplo de realización, el sensor elemental continuo (400) se deposita directamente sobre la pared interna del conducto, y dicho conducto está compuesto de un material flexible, que hace el papel de sustrato. El depósito puede realizarse mediante técnicas de deposición capilar convectiva, o incluso por técnicas de litografía suave por sellado. Según un ejemplo de realización el depósito se realiza en plano, sobre la pieza capaz de conformar el conducto, y dicha pieza debe enrollarse y soldarse inmediatamente para poder realizar dicho conducto.

Alternativamente, el sensor puede depositarse por litografía suave o por deposición capilar convectiva, sobre la pared del conducto ya enrollado, y colocado de forma que su pared interna esté expuesta al exterior.

Figura 5B según otro modo de realización el sensor elemental continuo (400) se deposita sobre un sustrato (130) de forma homotética en el conducto y después se coloca en contacto con la pared externa de dicho conducto (300). Este modo de realización es particularmente útil para colocar dicho sensor sobre un conducto que no pueda abrirse, por ejemplo, sobre un conducto intracorporal como una vena. Un sensor de este tipo puede colocarse entonces sobre dicho conducto intracorporal como un broche, sin que dicho conducto cause traumatismo. La elevada sensibilidad del sensor elemental continuo (400) permite utilizar un sustrato (130) flexible y delgado que no perturbe el paso y puede dejarse en el interior del cuerpo sin ocasionar molestias.

Para dichas aplicaciones intracorporales, el sustrato puede estar formado ventajosamente por un material biodegradable, como un polímero de ácido láctico u otros polímeros biodegradables. Ventajosamente, las nanopartículas pueden estar hechas de oro y depositarse en forma coloidal que el organismo puede expulsar con facilidad. Con este tipo de nanopartículas, combinadas con ligandos no tóxicos y un sustrato biodegradable, el organismo elimina con facilidad el conjunto del sensor (100, 400) al cabo de un tiempo determinado. Un sensor de este tipo puede colocarse entonces sobre un conducto intracorporal para que realice mediciones durante un tiempo determinado sin ocasionar molestias al paciente, y se eliminará de forma natural sin necesidad de retirarlo mediante una intervención quirúrgica.

Figura 6, según una variante de realización, el dispositivo objeto de la invención consta de un cuerpo de prueba (630) que puede colocarse sobre un conducto (300) como si fuera un broche. Este cuerpo de prueba (630) consta de una zona de bisagras (631) deformable que se utiliza como sustrato para un sensor elemental (600) que consta de un ensamblado de nanopartículas. El cuerpo de prueba es en la práctica la bisagra, zona muy flexible, en donde el sensor elemental (600) mide la deformación. Para este tipo de aplicación, se necesita una única capa de nanopartículas, por lo que el sensor (600) puede ser extremadamente delgado. La rigidez del sensor fuera de la zona de bisagras (631) permite manipularlo fácilmente, por ejemplo para efectuar sucesivamente mediciones en varios puntos de un conducto, específicamente intracorporal. El sensor elemental, colocado sobre la bisagra (631) está protegido ante cualquier degradación en el transcurso de dicha manipulación.

Las figuras 2 a 6, por comodidad de representación, no representan las conexiones hiladas del sensor elemental hacia los medios de medición (120). Estas conexiones pueden efectuarse, al menos en parte, sobre el sustrato (130) depositándolas sobre este mediante técnicas de litografía o mediante técnicas de micro o nanoimpresión, sobre todo utilizando tintas conductoras de electricidad.

Según un modo de realización particular, la propiedad eléctrica medida del ensamblado de nanopartículas es la capacidad eléctrica de dicho ensamblado. Cada par de nanopartículas conductoras de electricidad, separadas por un ligando aislante de electricidad forman un nanocondensador, cuya capacidad es función, especialmente, de la distancia entre dichas partículas. La variación de capacidad entre los electrodos (101, 102) está definida por la puesta en serie/paralelo de todas las capacidades entre las nanopartículas del ensamblado. Esta configuración ofrece la posibilidad de poder leer la medición a distancia mediante protocolos de dominio de las radiofrecuencias ya conocidas de la técnica anterior. Así, no es necesaria ninguna conexión hilada con el sensor, lo que es especialmente ventajoso en el caso de aplicaciones intracorporales de dicho sensor, en donde esta característica, combinada con la capacidad de biodegradación del dispositivo, permite implantar uno o varios dispositivos conforme a este modo de realización de la invención sobre un conducto intracorporal con el fin de realizar mediciones y un seguimiento de dichas mediciones en un periodo determinado, sin ocasionar molestias al paciente.

Figura 7, la invención se refiere también a un conducto instrumentado (700) sobre el que se instalan varios sensores elementales. Estos pueden instalarse sobre la pared interna del conducto (710) o sobre la pared externa de dicho conducto. Los sensores elementales (710, 720, 730) pueden corresponder a cualquiera de los modos de realización del dispositivo de medición objeto de la invención y expuestos anteriormente. Como ejemplo, no limitativo, dicho conducto instrumentado (700) puede constar, en su cara interna, de uno o varios sensores elementales (710) directamente sensibles a la presión. Puede constar en la pared externa de uno o varios sensores elementales (730) sensibles a la deformación longitudinal del conducto y de uno o varios sensores elementales sensibles a la deformación radial o circunferencial del conducto instrumentado (700). Según este modo de realización los sensores elementales (710, 720, 730) se adaptan a las características del conducto y se combinan de modo que brinden una información precisa y seleccionada bien sobre las condiciones de paso del fluido, o bien sobre las propiedades del fluido transportado. Así, el conducto instrumentado puede insertarse en un circuito para que muestre estas informaciones. El conducto instrumentado (700) puede, de forma ventajosa, estar hecho de un material biodegradable, que combinado con los sensores elementales 710, 720, 730) que constan de nanopartículas y ligandos adaptados, permite insertar dicho conducto instrumentado en un circuito de circulación intracorporal que eliminará de forma natural.

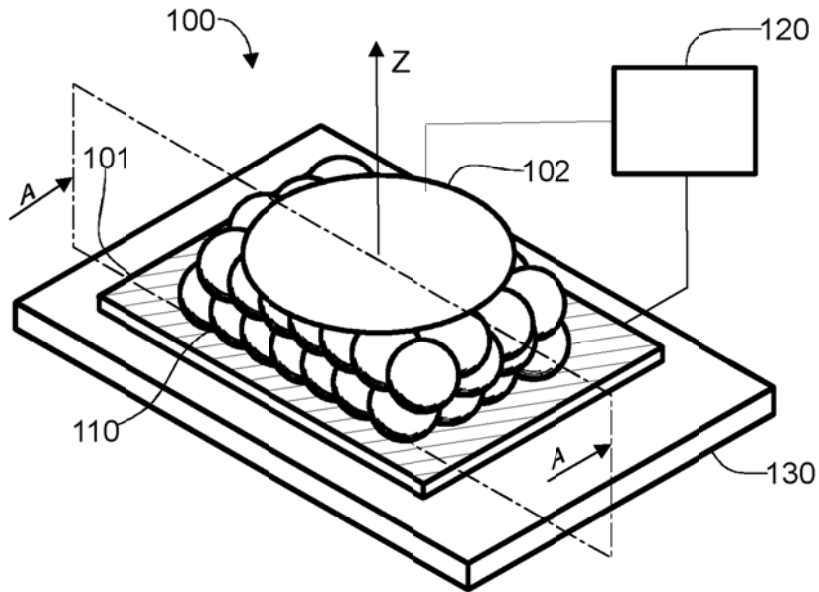
La descripción anterior ilustra claramente que por sus diferentes características y sus ventajas, la presente invención logra los objetivos previstos. En particular, permite medir una distribución espacial y temporal de presión sobre un conducto, especialmente un conducto de circulación intracorporal de un fluido. El sensor objeto de la invención no

## ES 2 574 211 T3

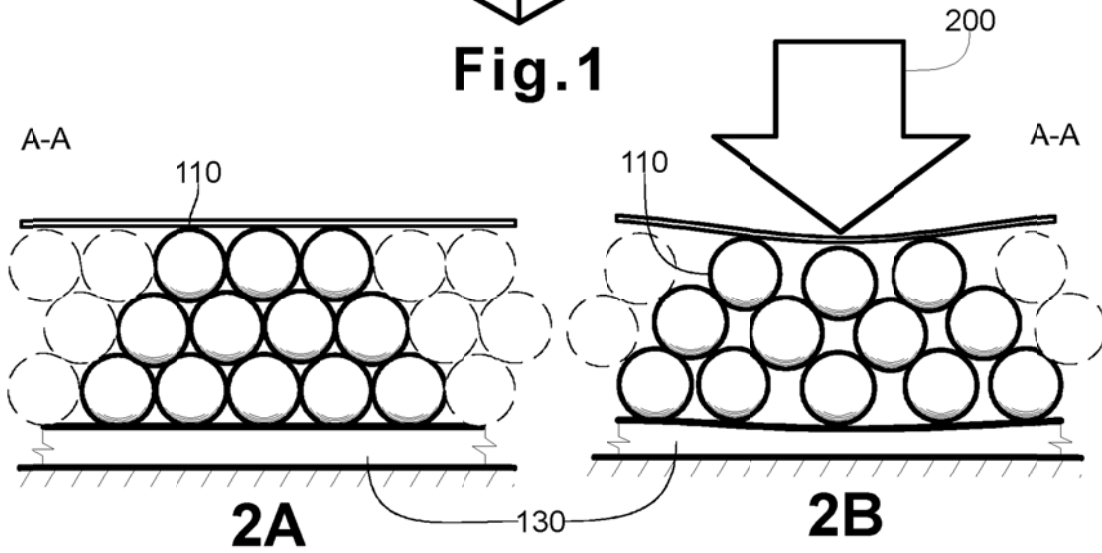
necesita traspasar dicho conducto para medir la presión interna, con lo que se evita cualquier riesgo de derrame del fluido transportado como consecuencia de la medición de presión.

**REIVINDICACIONES**

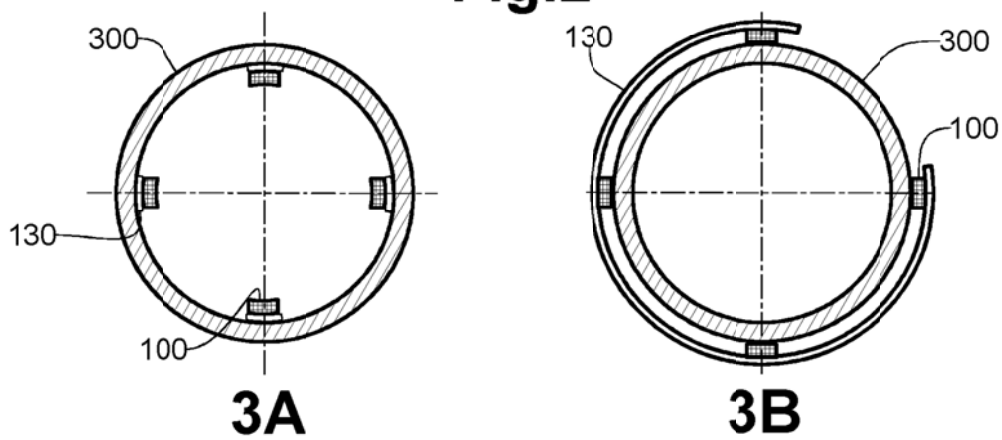
- 5
1. Dispositivo (100, 600, 710, 720, 730) para medir la presión de un fluido transportado en un conducto (300, 700), que consta de:
- 10
- a. un primer electrodo (101);
- b. un segundo electrodo (102);
- c. un ensamblado de nanopartículas conductoras (110) o semiconductoras en contacto con los dos electrodos;
- 15
- d. un dispositivo de medición (120) que brinda una información proporcional a una propiedad eléctrica del ensamblado de nanopartículas, y dicha propiedad se mide entre el primer (101) y el segundo electrodos (102), y es sensible a la distancia entre las nanopartículas (110) del ensamblado;
- 20
- e. **caracterizado porque** el ensamblado de nanopartículas (110), enlazado mecánicamente a un sustrato flexible (130), que tiene un enlace mecánico con el fluido transportado en el conducto, de modo que las distancias entre las nanopartículas de dicho ensamblado se modifican por una variación de presión en dicho fluido; y **porque** el sustrato flexible (130) puede enlazarse al conducto (300) de modo que el ensamblado de nanopartículas esté en la interfaz entre dicho sustrato flexible (130) y una pared del conducto (300).
- 25
2. Dispositivo según la reivindicación 1, **caracterizado porque** consta de uno de los medios (630) capaces de enlazar mecánicamente el sustrato flexible (130) sobre el que está colocado el ensamblado de nanopartículas a la pared de un conducto (300) que transporte un fluido.
- 30
3. Dispositivo según la reivindicación 2, **caracterizado porque** los medios de enlace mecánico entre el sustrato flexible y el conducto constan de una anilla (630) que puede abrirse por una bisagra (631) para insertar en ella el conducto (300), y el sustrato flexible (130) forma parte de la bisagra de dicha anilla.
- 35
4. Dispositivo según la reivindicación 2, **caracterizado porque** las nanopartículas (110) están hechas de oro y el sustrato flexible (130) está formado por un material biodegradable.
- 40
5. Dispositivo según la reivindicación 1, **caracterizado porque** la propiedad eléctrica es la capacidad eléctrica del ensamblado de nanopartículas.
6. Conducto instrumentado (700) capaz de transportar un fluido **caracterizado porque** está formado por un dispositivo de medición según la reivindicación 1.
7. Conducto según la reivindicación 6, **caracterizado porque** el dispositivo de medición (710, 720, 730) está enlazado a la pared del conducto, y dicho conducto forma un cuerpo de prueba.
8. Conducto según la reivindicación 6, **caracterizado porque** el dispositivo (710) está enlazado a la pared interna del conducto en contacto con el fluido transportado.



**Fig. 1**

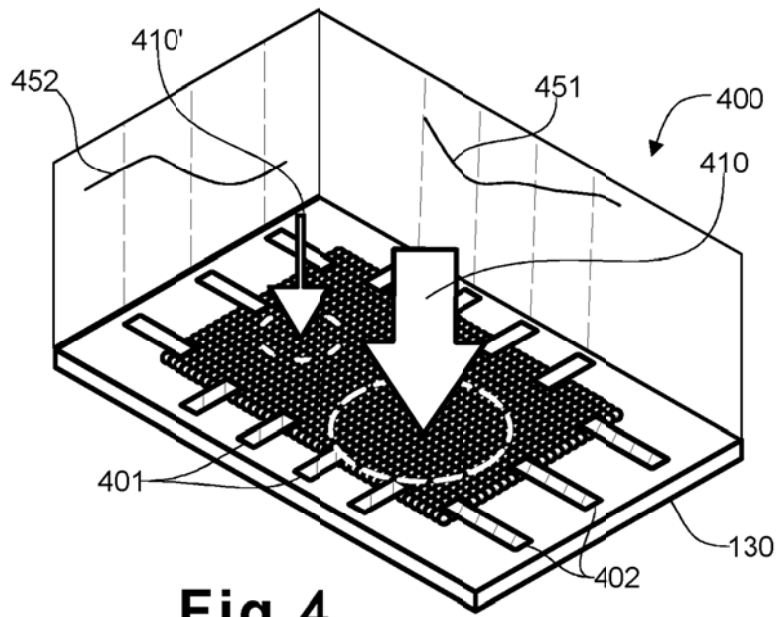


**Fig. 2**

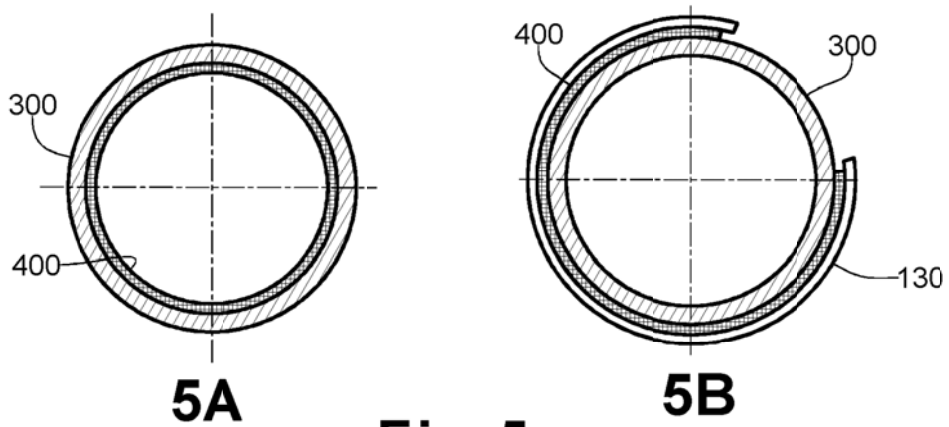


**Fig. 3**

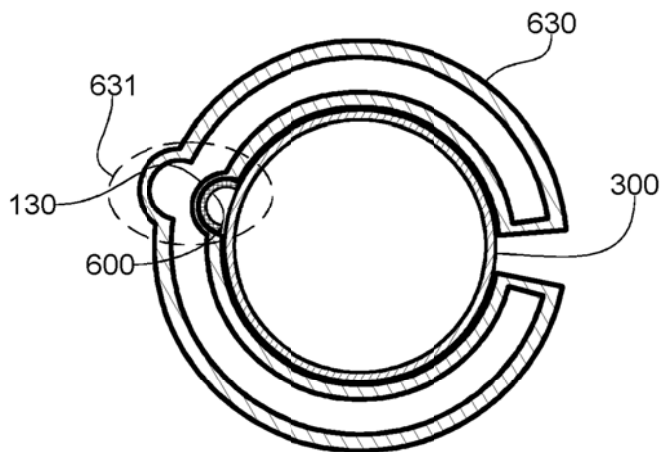




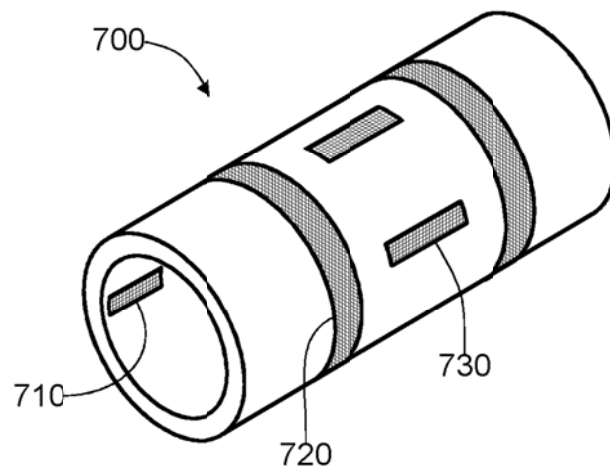
**Fig. 4**



**Fig. 5**



**Fig. 6**



**Fig.7**