

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 582 387**

51 Int. Cl.:

G01N 35/00 (2006.01)

G01N 35/04 (2006.01)

B03C 1/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.09.2014 E 14185237 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.04.2016 EP 2848943**

54 Título: **Robot de extracción molecular con dispositivo de carga para vainas protectoras de imán**

30 Prioridad:

17.09.2013 IT TO20130756

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

12.09.2016

73 Titular/es:

**MASMEC S.P.A. (100.0%)
Via dei Gigli 21
Modugno, IT**

72 Inventor/es:

**VINCI, ANGELO MICHELE y
LARIZZA, PIETRO**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 582 387 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

Robot de extracción molecular con dispositivo de carga para vainas protectoras de imán

5 La presente invención se refiere a un robot para cargar y mover cubiertas que pueden ser usadas en un proceso de extracción molecular, es decir, ADN.

Como es conocido, la extracción de ácidos nucleicos es el primer paso en las aplicaciones de biología molecular.

10 Para realizar la extracción de un ácido nucleico de una muestra (órgano entero, tejido, cultivo de células, sangre, líquido biológico, etc), se rompen inicialmente (lisis) las membranas celulares de las células de la muestra. La lisis puede ser realizada usando diferentes técnicas, por ejemplo destruyendo mecánicamente la membrana celular (lisis hipotónica), destruyendo la membrana celular por medio de enzimas o destruyendo la membrana celular mediante tratamiento químico (lisis con detergentes).

15 Los detergentes promueven la ruptura de la membrana celular y disocian las proteínas de los ácidos nucleicos.

Después de la ruptura de las paredes celulares y la membrana, se obtiene una mezcla compleja que consta, por ejemplo, de ácidos nucleicos (ADN, ARN), lípidos, mono y polisacáridos, proteínas y sales.

20 La extracción de las proteínas de la mezcla es especialmente importante puesto que pueden degradar los ácidos nucleicos o unirse con los ácidos nucleicos, evitando los pasos posteriores del proceso que implican la purificación y la separación de los ácidos nucleicos de la mezcla.

25 Según una tecnología reciente, el proceso de extracción de los ácidos nucleicos puede ser realizado usando microperlas (micropartículas) adaptadas para absorber directamente fragmentos de ADN de la solución conteniendo las células sometidas a lisis.

30 Las microperlas son liberadas a la solución de modo que las moléculas de ácido nucleico se depositen en su superficie y posteriormente sean tomadas usando un imán permanente dado que las microperlas se hacen de un material que es atraído magnéticamente.

35 Con más detalle, el imán permanente está cubierto por una cubierta tubular desechable que se sumerge en la solución conteniendo las microperlas de modo que sean atraídas y se depositen en la superficie de la cubierta.

Posteriormente, la cubierta y el imán permanente alojado en ella son extraídos del recipiente que contiene la mezcla con el fin de sacar las microperlas. Las microperlas son lavadas normalmente para eliminar contaminantes y sales, donde la cubierta y el imán permanente se colocan dentro de un depósito provisto de una solución de lavado.

40 Al final de estas operaciones de lavado, el imán permanente es extraído de la cubierta, permitiendo la liberación de las microperlas en las que los fragmentos de ADN están presentes.

45 US2010/0288705 A1 y US7927495 B2 describen tales dispositivos robóticos de la técnica anterior para extracción magnética paralela de biopartículas.

El objeto de la presente invención es proporcionar un dispositivo para cargar y mover cubiertas que pueden ser usadas en un proceso de extracción molecular, es decir, ADN.

50 El objeto anterior se logra con la presente invención dado que se refiere a un dispositivo robótico según la reivindicación 1.

55 En particular, el imán permanente tiene una dirección de polarización transversal al eje del elemento alargado de modo que los polos opuestos del imán (N, S) se dispongan en caras diametralmente opuestas del elemento alargado.

La invención se ilustrará con referencia especial a las figuras adjuntas que muestran una realización preferida no limitadora de la misma, en las que:

60 La figura 1 ilustra, en una vista en perspectiva, un robot para la extracción de ADN obtenido según las ideas de la presente invención.

Las figuras 2 y 3 ilustran, en una vista en perspectiva y en escala ampliada, un detalle del dispositivo de la figura 1.

65 Las figuras 4 y 5 ilustran en una vista frontal y parcialmente en sección el detalle ilustrado en las figuras 2 y 3.

Las figuras 6-15 ilustran pasos operativos del dispositivo de la figura 1.

En la figura 1, el número 1 indica, en conjunto, un robot para cargar y mover cubiertas que pueden ser usadas en un proceso de extracción molecular, es decir, ADN.

5 El dispositivo 1 incluye una estructura de soporte 2 que define una superficie rectangular de soporte 4 accesible frontal y lateralmente desde fuera de la estructura de soporte 2.

10 El dispositivo 1 incluye además un cabezal 5 que se mueve a lo largo de tres ejes cartesianos X, Y y Z en un espacio tridimensional paralelepípedo dentro de la estructura de soporte 2 con respecto a la superficie rectangular de soporte 4. El cabezal 5 se mueve bajo el empuje de accionadores (no ilustrados por razones de sencillez) controlados por una unidad electrónica 7 para llevar a cabo una pluralidad de operaciones que se ilustrarán a continuación.

15 El dispositivo 1 incluye una estructura de agarre y transporte 9 soportada por el cabezal 5 adaptada para tomar/usar/descargar una pluralidad de cubiertas desechables 10 hechas de material plástico. Las cubiertas, de tipo comercial, no forman la materia de la presente invención.

20 En particular, durante un ciclo de trabajo, las cubiertas desechables 10 son tomadas y acopladas con la estructura de agarre y transporte 9 para cubrir partes de ésta última de modo que el robot pueda llevar a cabo el ciclo de trabajo; posteriormente, las cubiertas 10 son transportadas y liberadas al final del ciclo de trabajo por la estructura de agarre y transporte 9.

25 La estructura de agarre y transporte 9 incluye una primera estructura superior 9a soportada directamente por el cabezal 5 y una segunda estructura inferior 9b móvil con respecto a la primera estructura superior 9a a lo largo de una guía 9c interpuesta entre las estructuras 9a y 9b. La guía 9c permite el deslizamiento de la estructura inferior 9b con respecto a la superior 9a en una dirección vertical z entre una primera posición de fin de carrera (figuras 2 y 3), en la que la primera estructura 9a está junto a la segunda estructura 9b, y una segunda posición de fin de carrera, en la que la estructura inferior 9b está espaciada de la estructura superior 9a una distancia predeterminada D.

30 Con más detalle, la primera estructura 9a incluye una primera pared rectangular plana alargada 11 que lleva una pluralidad de elementos cilíndricos alargados 12 dispuestos con ejes H perpendiculares al plano en el que está la pared plana 11; los ejes H de los elementos alargados 12 están en el mismo plano vertical de modo que los elementos cilíndricos alargados 12 formen una serie de elementos alargados igualmente espaciados uno de otro a lo largo de la pared 11 con una distancia de centro a centro KK.

35 Los elementos cilíndricos alargados 12 tienen la misma longitud L y se hacen de material metálico no magnético, típicamente aluminio.

40 Cada elemento cilíndrico alargado 12 tiene una primera porción de extremo superior 12-a fijada firmemente (por ejemplo por medio de tornillos pasantes 16 que pasan a través de la pared 11) a la pared 11 y una segunda porción de extremo inferior 12-b provista de un asiento axial que aloja un imán permanente cilíndrico 17 (véase las figuras 4 y 5). La pared rectangular 11 también se hace de material no magnético, por ejemplo aluminio.

45 Con más detalle, el imán permanente tiene una dirección de polarización transversal al eje H del elemento alargado 12 de modo que los polos opuestos del imán (N, S) se dispongan en las dos porciones laterales, es decir, las caras diametralmente opuestas del elemento alargado 12.

50 La segunda estructura inferior 9b incluye una pared rectangular alargada plana 20 (la pared 20 tiene sustancialmente la misma longitud que la pared 11 y sólo es ligeramente más ancha que ésta última) provista de una pluralidad de elementos tubulares pasantes 24 que se extienden desde el mismo lado de la pared rectangular 20 a lo largo de un borde de un lado principal de la pared rectangular 20.

55 Cada elemento tubular 24 tiene un eje coaxial con el eje H de un elemento cilíndrico alargado respectivo 12 de modo que, gracias a la disposición recíproca de la estructura inferior y superior, cada elemento cilíndrico alargado 12 esté acoplado con un elemento tubular pasante 24 a través del que puede deslizarse. El diámetro del elemento tubular pasante 24 es mayor que el diámetro del elemento cilíndrico alargado 12.

60 La guía 9c está compuesta por un par de ejes 27 paralelos uno a otro que tienen una primera porción de extremo inferior 27a (véase la figura 3) fijada firmemente a la pared rectangular 20 y una segunda porción de extremo superior ensanchada 27b adaptada para apoyar en un casquillo 30 dentro del que el eje 27 puede deslizarse. Los casquillos 30 son soportados por la pared 11 y miran hacia arriba; de esta forma, el movimiento de la pared 20 con respecto a la pared 11 es posible gracias al deslizamiento de los ejes 27 en los casquillos respectivos 30.

65 Con más detalle, en la zona de la segunda posición de fin de carrera (figura 3), las porciones de extremo 27b apoyan en los casquillos asegurando la espaciación de la estructura superior 9a con respecto a la estructura inferior 9b según dicha distancia predeterminada D.

En la zona de la primera posición de fin de carrera, las paredes 20 y 11 están enfrente y los ejes 27 sobresalen hacia arriba de los casquillos 30.

5 Cada cubierta desechable 10 incluye un tubo cilíndrico 10-t (hecho de material plástico) cerrado en un primer extremo 10-a y definiendo en su segundo extremo 10-b una abertura circular rodeada por un borde cilíndrico anular 10-r. Cada cubierta desechable 10 tiene un diámetro tal que aloje un elemento alargado 12 dispuesto con su eje H coaxial con el eje de la cubierta desechable 10 de modo que el elemento alargado 12 esté espaciado con respecto a las paredes interiores de la cubierta 10.

10 La cubierta 10 tiene además una longitud más grande que L. De esta forma, cada cubierta desechable 10 está conformada de modo que contenga un elemento alargado respectivo 12 dispuesto con su eje H coaxial con el eje del tubo cilíndrico 10-t.

15 Como se detallará más adelante, cada elemento tubular 24 está conformado de modo que acople con interferencia con una porción de extremo libre de una cubierta desechable 10 respectiva.

20 De esta forma, las cubiertas 10 están dispuestas, en el uso cuando están acopladas a la segunda porción 9b, con sus ejes paralelos uno a otro y coplanares a un plano vertical con el fin de formar una serie de cubiertas soportadas por la segunda porción 9b.

Según la presente invención, un dispositivo de acoplamiento/liberación rápidos 40 está interpuesto entre la primera estructura superior 9a y la segunda estructura inferior 9b.

25 El dispositivo de acoplamiento/liberación rápidos 40, según el ejemplo de realización ilustrado, incluye dos unidades dispuestas en el extremo de las paredes 11/20; cada unidad incluye un primer elemento 40-a soportado por la pared 11 y un segundo elemento 40-b soportado por la pared 20.

30 Los elementos primero y segundo 40-a, 40-b, de tipo conocido, están adaptados para acoplar por salto uno con otro cuando son empujados uno contra otro, es decir, cuando la primera estructura superior 9a es empujada hacia la segunda estructura inferior 9b. Después del acoplamiento por salto, las paredes 11 y 10 se mantienen conectadas una junto a otra. Después de la presión adicional de la primera estructura superior 9a hacia la segunda estructura inferior 9b, los elementos primero y segundo 40-a, 40-b se liberan uno de otro.

35 En el uso, al inicio de un ciclo de trabajo (figura 3), la estructura inferior 9b está dispuesta en la segunda posición de fin de carrera en la que la estructura inferior 9b está espaciada de la estructura superior 9a la distancia predeterminada D. Por lo tanto, las paredes 11 y 20 están espaciadas la distancia D.

40 El cabezal 5 se mueve a lo largo de x y y bajo el control de la unidad electrónica 7 hasta que se coloca encima de una pluralidad de elementos de soporte dispuestos en la superficie de soporte 4 (soportada típicamente por soportes de alojamiento 43 de tipo conocido que disponen las cajas según una estructura matricial).

45 La colocación de la unidad de control 7 permite que cada elemento 12 se disponga con su eje coaxial con el eje de una cubierta desechable respectiva 10; en dicho punto, el movimiento del cabezal a lo largo de x, y termina y baja a lo largo de z (figura 6).

La bajada del cabezal 5 lleva a cabo en secuencia:

50 a) la entrada de los elementos tubulares 24 a las cubiertas respectivas 10 (figura 6) un primer tramo f1: el acoplamiento entre los elementos tubulares 24 evita que la pared 10 baje más, mientras que la pared 11 sigue bajando (los ejes 27 se mueven en los casquillos 30) y se aproxima a la pared 20 que descansa en las cubiertas 10;

55 b) la disposición de la pared 11 en contacto con la pared 20 y el cierre consiguiente del dispositivo de liberación/acoplamiento rápido 40 debido a la presión ejercida por la pared 11 en la pared 20 (figura 7);

c) después del acoplamiento firme entre las dos paredes 11 y 20, los elementos tubulares 24 penetran más (véase la figura 8) en las cubiertas respectivas 10 un segundo tramo f2 encima del tramo f1 asegurando un acoplamiento firme entre la segunda porción inferior 9b y las cubiertas desechables.

60 El cabezal 5 se eleva posteriormente (figura 9: movimiento a lo largo de z) para tomar las cubiertas 10 de los soportes de alojamiento 43 y posteriormente es movido para llevar a la práctica las operaciones de extracción de ADN según técnicas conocidas en la literatura y por lo tanto sólo indicadas brevemente.

Dichas operaciones pueden incluir:

65 a) lisis de las células por medio de reactivo: la lisis se realiza en una pluralidad de cavidades (12 muestras: 1

muestra/paciente);

b) inserción en la cavidad de las microperlas magnéticas recubiertas en material adaptado para absorber el ADN;

5 c) extracción de las cubiertas 10 en base a las operaciones anteriores;

d) inserción en la cavidad del imán permanente 17 cubierto por la cubierta 10 de modo que las microperlas magnéticas se depositen sobre la superficie exterior de la cubierta 10;

10 e) extracción de la cubierta 10 de la cavidad e introducción en una cavidad conteniendo un fluido de lavado: la cubierta es movida por un movimiento alterno dentro de la cavidad que contiene el fluido de lavado;

g) elución del ADN.

15 Para liberar las cubiertas 10 de la estructura de agarre y transporte 9, se usa una herramienta 50 (figuras 1 y 11) soportada por una pared vertical de la estructura de soporte 2.

20 La herramienta 50 incluye una pared rectangular alargada plana 52 provista de una pluralidad de aberturas 53 que se abren a lo largo de un lado principal de la pared alargada plana 52. Las aberturas 53 son de forma aproximadamente circular y tienen ejes espaciados uno de otro una distancia igual a la distancia de centro a centro KK; el diámetro de dichas aberturas 53 es igual al diámetro externo del tubo 10-t, pero es menor que el diámetro externo del borde cilíndrico anular de la cubierta 10.

25 Para llevar a cabo las operaciones de liberación, el cabezal 5 se mueve bajo el control de la unidad electrónica 7 disponiendo (figura 11) la porción de los elementos tubulares 24 no cubiertos por el tubo 10-t dentro de una abertura respectiva 53; de esta forma, una cara superior de la pared 52 mira a la pared 20 mientras que los bordes anulares cilíndricos 10-r de las cubiertas 10 miran a una cara inferior de la pared 52.

30 Posteriormente, el cabezal 5 se baja más (figura 12) un tramo creando una presión de la pared 11 sobre la pared 20 que descansa en la herramienta 50; dicha operación contribuye a la apertura del dispositivo de liberación/acoplamiento rápido 40.

35 El cabezal se eleva de modo que la pared 11 (figura 13) se aleje de la pared 20 que está débilmente acoplada a la herramienta 50 debido a la interferencia ejercida por los bordes cilíndricos anulares de las cubiertas 10 en la cara inferior de la pared 52.

40 Cuando la pared 11 llega, con respecto a la pared 20, a la posición de fin de carrera en la que la porción inferior 9b está espaciada con respecto a la porción superior 9a una distancia predeterminada D, los bordes cilíndricos anulares 10-r de las cubiertas 10 apoyan en la cara inferior de la pared 52 (figura 14).

Un posterior recorrido hacia arriba del cabezal (figura 15) hace que los tubos 10-t salgan de los elementos tubulares 24 permitiendo la liberación por gravedad de las cubiertas desechables 10.

45 La estructura de agarre y transporte 9 vuelve entonces a la disposición que tenía al inicio del ciclo de trabajo. Las operaciones previamente ilustradas se pueden repetir entonces para cargar el lote siguiente de cubiertas 10.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo robótico para cargar y mover cubiertas que pueden ser usadas en un proceso para extraer moléculas, en particular ADN, incluyendo:

- 5 - un cabezal (5) que se mueve en un espacio tridimensional con respecto a una superficie de soporte (4) del dispositivo bajo el empuje de accionadores controlados por una unidad electrónica (7);
- 10 - una estructura de agarre y transporte (9) soportada por el cabezal (5) adaptada para tomar/usar/descargar una pluralidad de cubiertas desechables (10), incluyendo cada una un elemento tubular (10-t) cerrado en un primer extremo (10-a) y que define en su segundo extremo (10-b) una abertura circular rodeada por un borde cilíndrico anular (10-r), por lo que la estructura de agarre y transporte (9) incluye una primera estructura superior (9a) soportada directamente por el cabezal (5) y una segunda estructura inferior (9b) móvil con respecto a la primera estructura superior (9a) a lo largo de una guía vertical (9c) interpuesta entre la primera estructura y la segunda estructura (9a, 9b) entre una primera posición de fin de carrera en la que la primera estructura (9a) está junto a la segunda estructura (9b) y una segunda posición de fin de carrera en la que la estructura inferior (9b) está espaciada de la estructura superior (9a) una distancia predeterminada D;
- 20 - una pluralidad de elementos alargados (12) soportados por la estructura superior (9a) dispuestos con los primeros ejes paralelos y coplanares uno a otro con el fin de formar una serie de elementos alargados espaciados uno de otro una distancia de centro a centro KK; soportando cada elemento alargado un elemento magnético respectivo en su extremo libre;
- 25 - una pluralidad de paredes de conexión (24) soportadas por la estructura inferior (9b) y cada una adaptada para acoplar con un elemento tubular respectivo (10-t);

caracterizado porque el dispositivo robótico incluye además:

- 30 - medios de acoplamiento/liberación rápidos (40) interpuestos entre la primera estructura superior (9a) y la segunda estructura inferior (9b);
- estando adaptado dicho dispositivo robótico para llevar a la práctica un primer paso de colocar dicho cabezal (5) con respecto a dichas cubiertas de tal manera que las estructuras primera y segunda se aproximen una a otra hasta cerrar los medios de acoplamiento/liberación rápidos (40) y de tal manera que se logre el acoplamiento de la segunda porción de extremo de cada elemento tubular (10-t) a una pared de conexión respectiva (24) y la entrada de cada elemento alargado dentro de una cubierta respectiva.

2. Un dispositivo según la reivindicación 1, donde dicho dispositivo robótico está adaptado para llevar a la práctica, al cerrar dichos medios de acoplamiento/liberación rápidos, otro recorrido de las estructuras primera y segunda (9a, 9b) acopladas una a otra hacia las cubiertas (10) con el fin de obtener otro acoplamiento más firme de las paredes de conexión (24) a las cubiertas respectivas (10).

3. Un dispositivo según la reivindicación 1 o 2, donde cada pared de conexión (24) incluye una a pared tubular pasante que se extiende a través de una pared (20) de la estructura inferior (9b); estando adaptada dicha pared tubular para acoplarse con interferencia a la porción de extremo de un elemento tubular respectivo (10-t); estando configuradas y dispuestas mutuamente dichas estructuras primera y segunda (9a, 9b) de modo que cada elemento alargado (12) enganche una pared tubular para penetrar en una cubierta respectiva durante dicho primer paso.

4. Un dispositivo según una de las reivindicaciones precedentes, donde dicha guía (9c) incluye un par de elementos rectilíneos (27) que tienen primeros extremos (27a) firmemente conectados a la segunda estructura inferior (9b), enganchan casquillos (30) soportados por la primera estructura (9a) y tienen segundas porciones de extremo (27b) adaptadas para apoyar en dichos casquillos (30) en dicha segunda posición de fin de carrera.

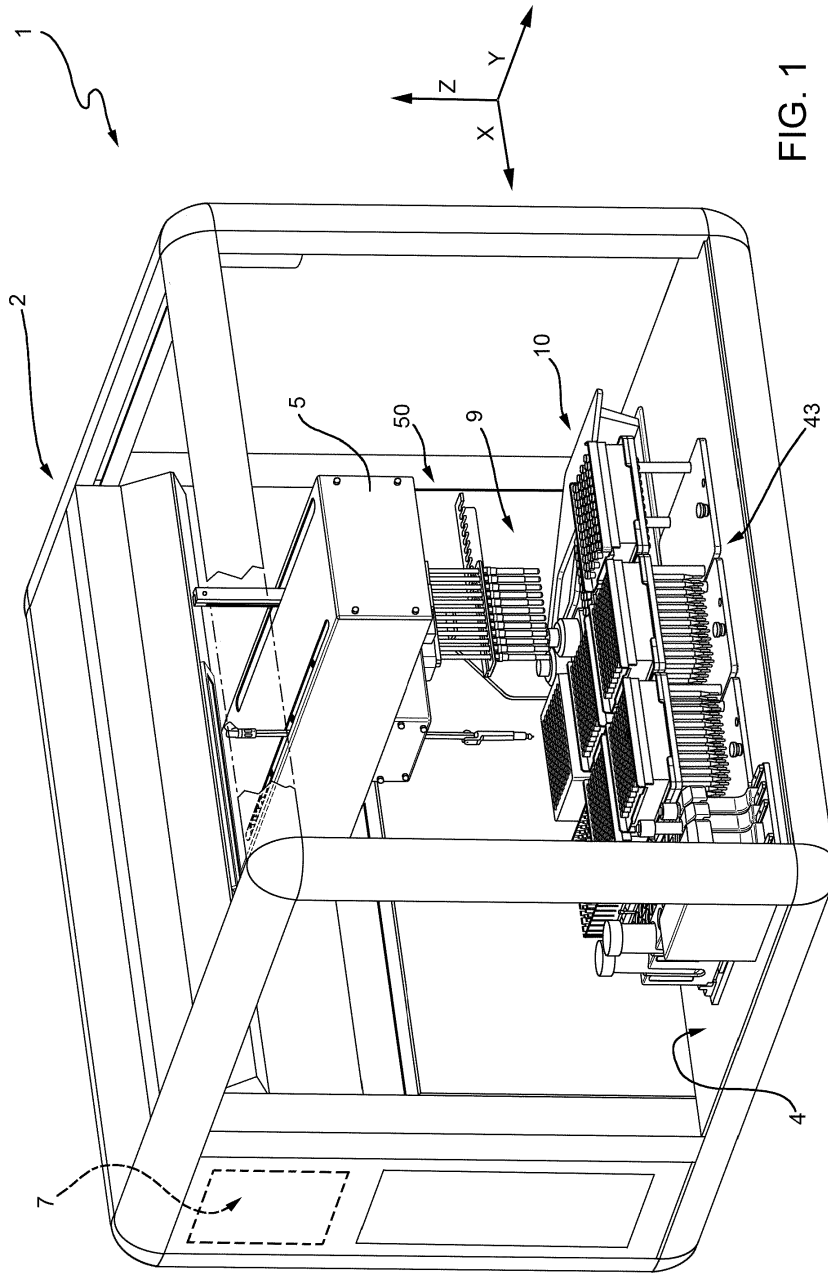
5. Un dispositivo según alguna de las reivindicaciones precedentes, donde dichos elementos alargados (12) tienen la misma longitud (L).

6. Un dispositivo según alguna de las reivindicaciones precedentes, donde dichos elementos alargados (12) son de forma cilíndrica.

7. Un dispositivo según alguna de las reivindicaciones precedentes, donde dichos elementos alargados (12) se hacen de material metálico no magnético, típicamente aluminio.

8. Un dispositivo según alguna de las reivindicaciones precedentes, donde el imán permanente tiene una dirección de polarización transversal al eje del elemento alargado (12) de modo que los polos opuestos del imán (N, S) se dispongan en caras diametralmente opuestas del elemento alargado (12).

9. Un dispositivo según alguna de las reivindicaciones precedentes, donde se facilita una herramienta de descarga (50), soportada por una pared de una estructura de soporte (2) e incluyendo una pared alargada (52) provista de una pluralidad de aberturas de liberación (53) que se abren a lo largo de un lado principal de la pared alargada (52); dichas aberturas de liberación tienen ejes mutuamente espaciados una distancia igual a la distancia de centro a centro KK; siendo el diámetro de dichas aberturas de liberación (53) más pequeño que el diámetro exterior del borde cilíndrico anular de la cubierta (10); estando configurada dicha unidad electrónica (7) para mover dicho cabezal y disponer la porción de las paredes de conexión no acopladas a un elemento tubular respectivo en una abertura de liberación respectiva (53) de modo que una cara superior de la pared alargada (52) mire a la estructura inferior (9b) mientras que los bordes anulares (10-r) de las cubiertas (10) miran a una cara inferior de la pared alargada (52); estando configurada dicha unidad electrónica (7):
- 5
- 10
- para aproximar el cabezal (5) a dicha herramienta de descarga (50) para obtener la abertura del dispositivo de acoplamiento/liberación rápidos (40), y luego
 - 15 - para alejar el cabezal (5) de la herramienta de descarga de modo que las estructuras primera y segunda se alejen de la herramienta de descarga y los bordes anulares (10-r) de las cubiertas (10) apoyen en dicha cara inferior y las cubiertas (19) se liberen de las paredes de conexión y sean liberadas por gravedad de la estructura de agarre y transporte.
- 20
- 25
10. Un sistema incluyendo un dispositivo robótico según alguna de las reivindicaciones precedentes, donde dichos medios de acoplamiento/liberación rápidos (40) incluyen un primer elemento (40a) soportado por un primer elemento de soporte (11) de la primera estructura superior (9a) y un segundo elemento (40b) soportado por un segundo elemento de soporte (20) de la segunda estructura inferior (9b) y adaptado para acoplar por salto con el primer elemento (40a) cuando el primer elemento de soporte (11) se aproxima y es empujado sobre el segundo elemento de soporte (20); después del acoplamiento por salto, produciendo la aplicación de presión al primer elemento de soporte (11) la liberación de los elementos primero y segundo (40a, 40b).



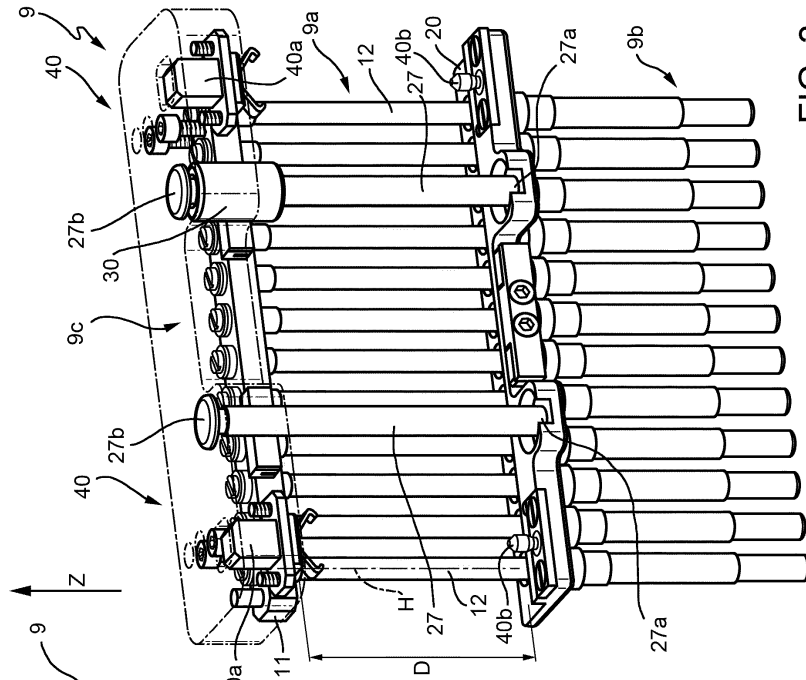


FIG. 2

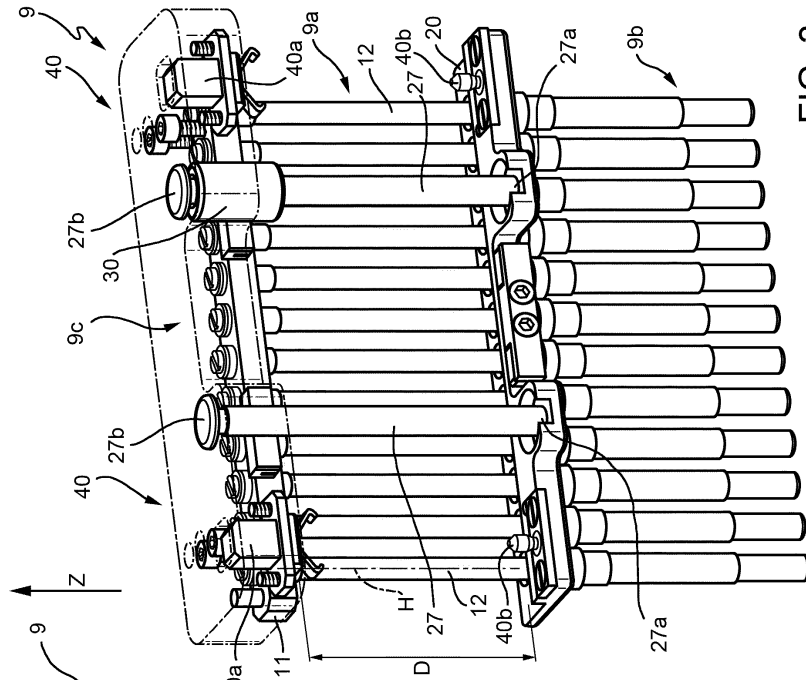
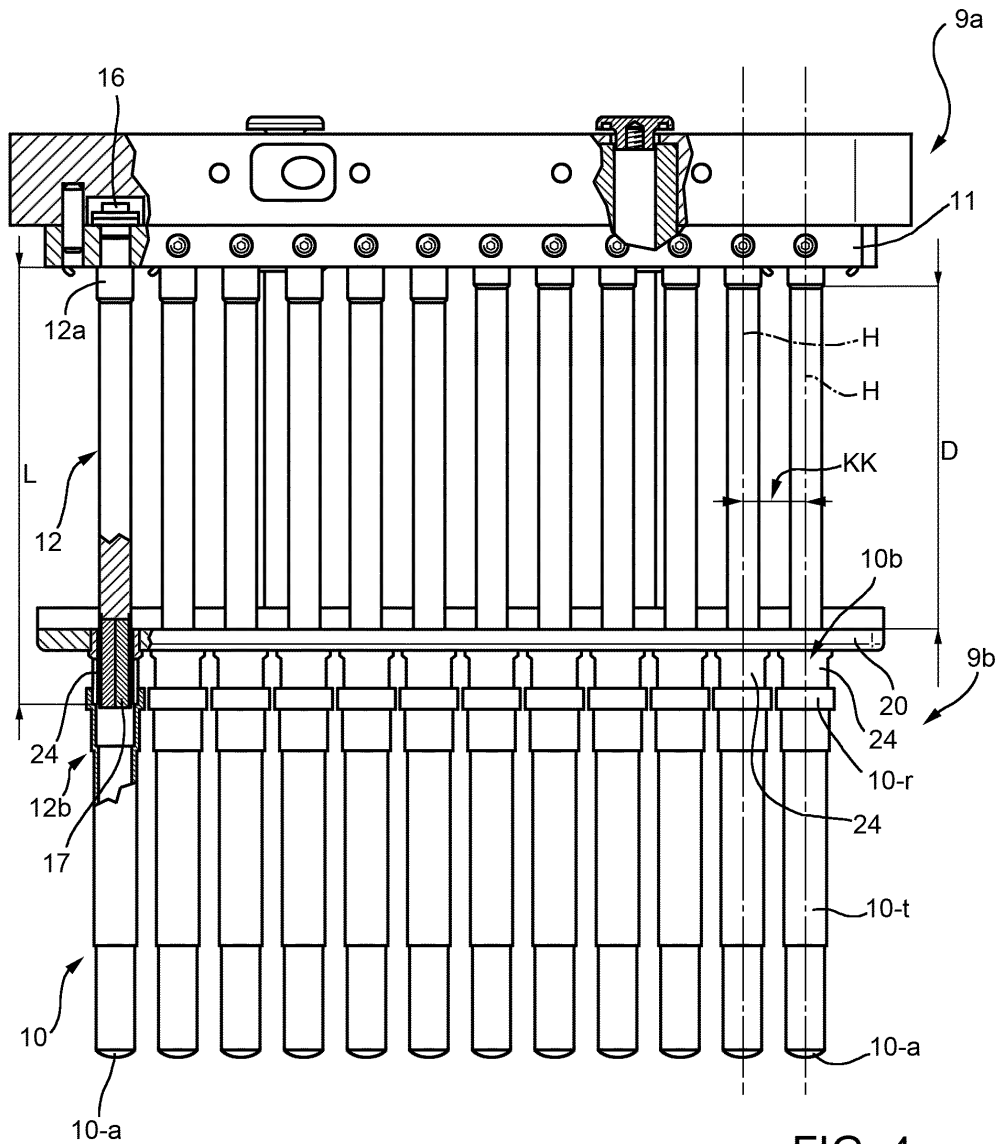
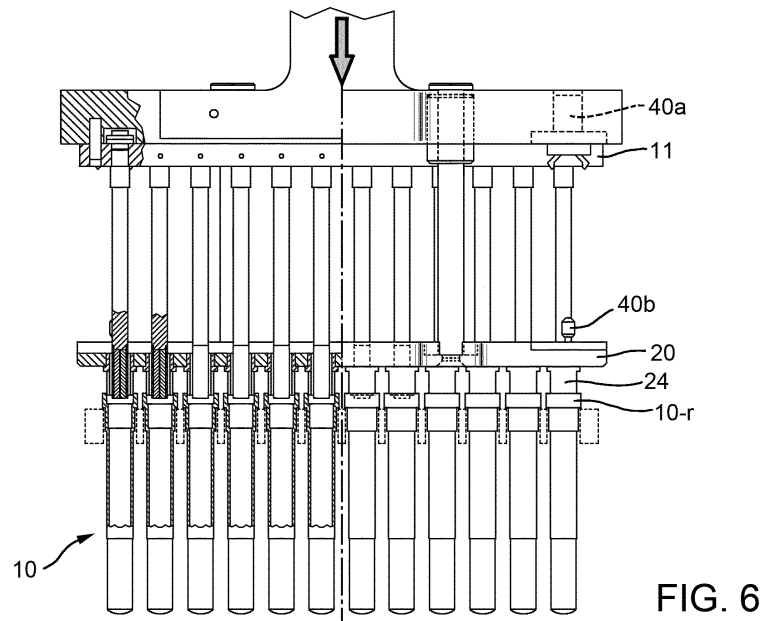
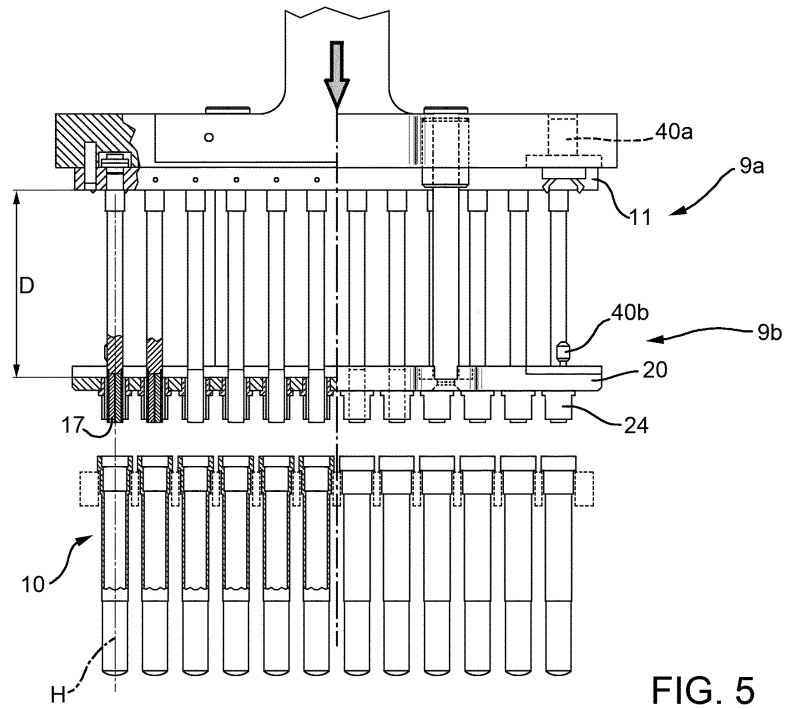


FIG. 3





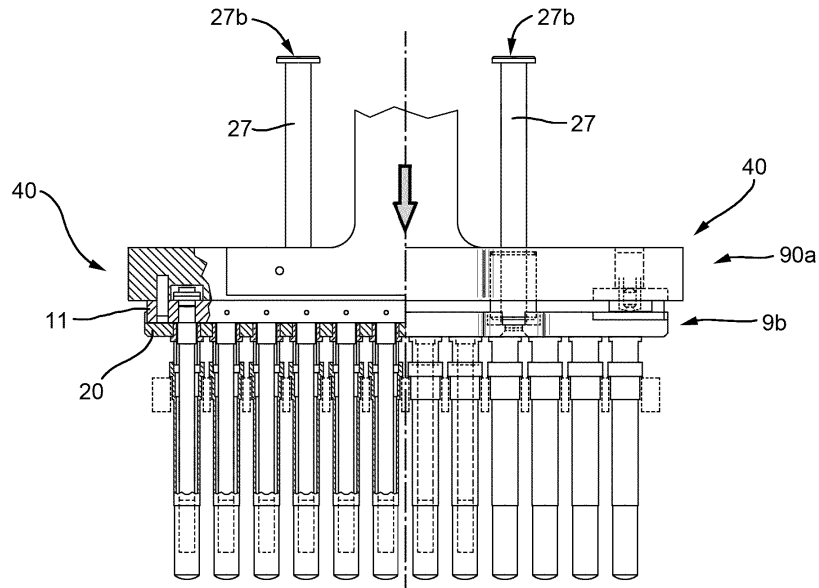


FIG. 7

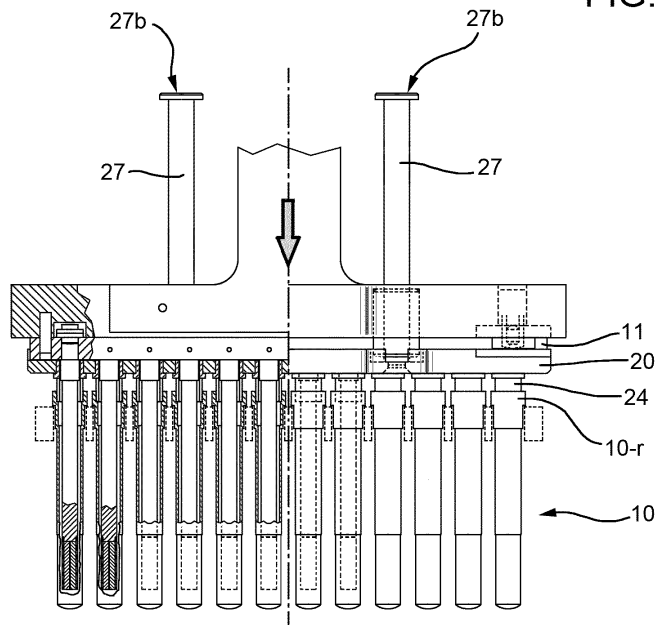


FIG. 8

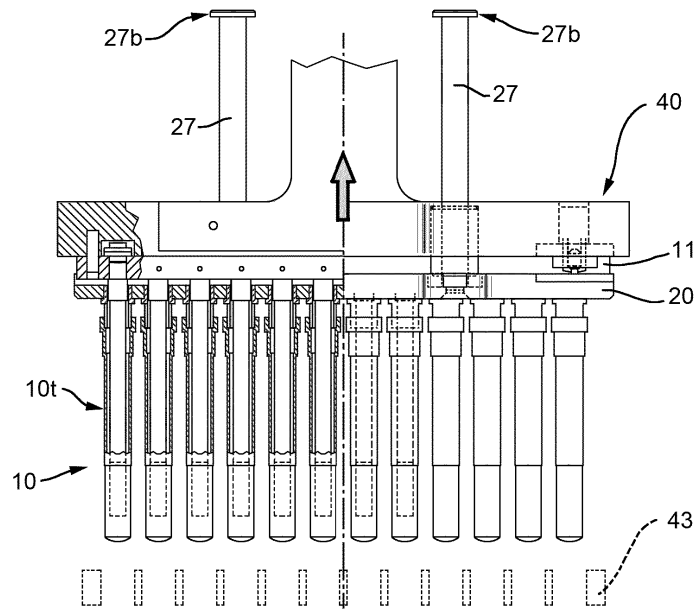


FIG. 9

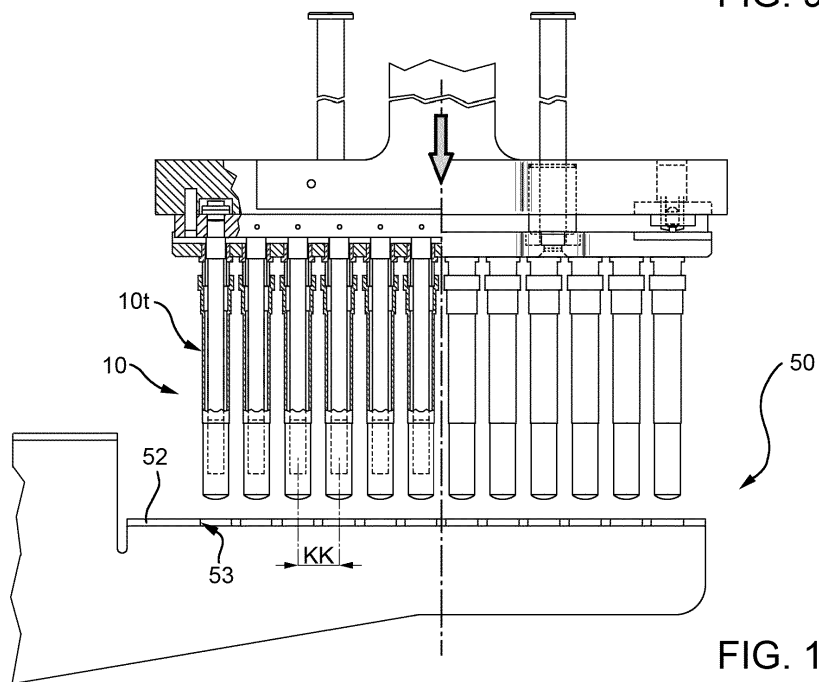


FIG. 10

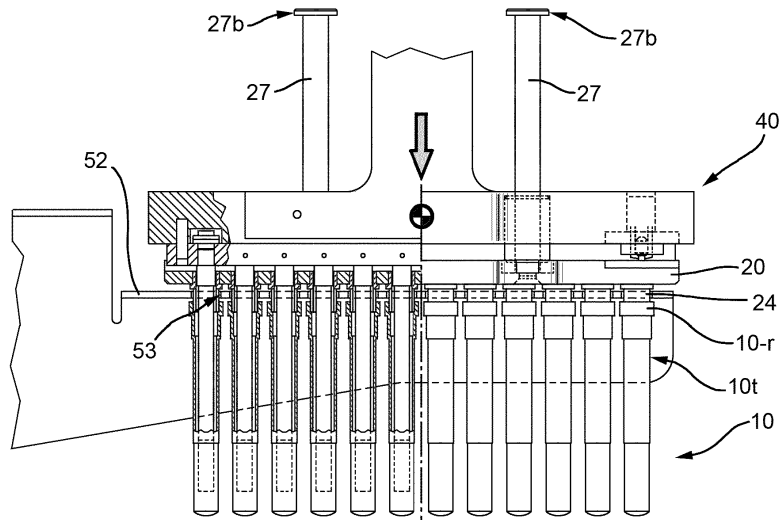


FIG. 11

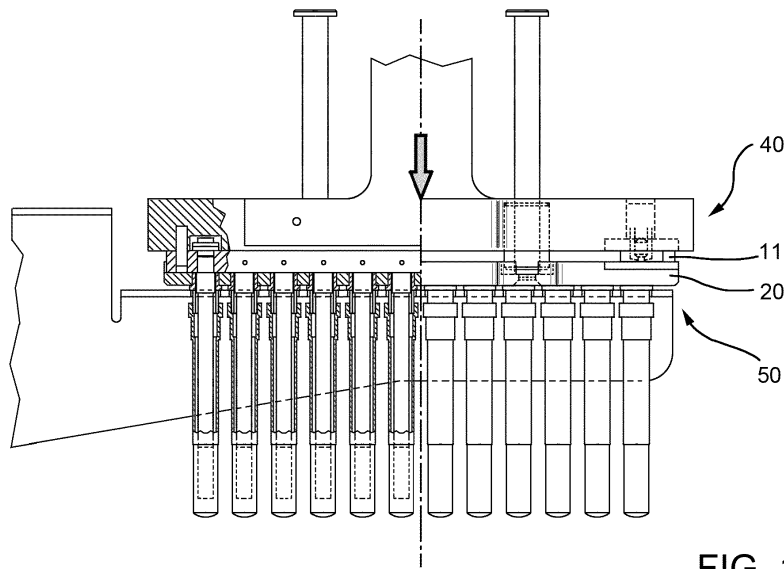


FIG. 12

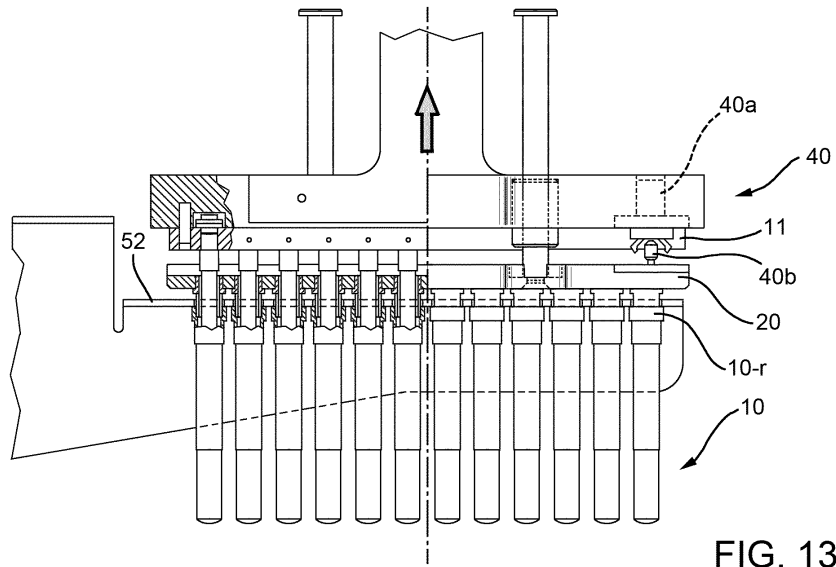


FIG. 13

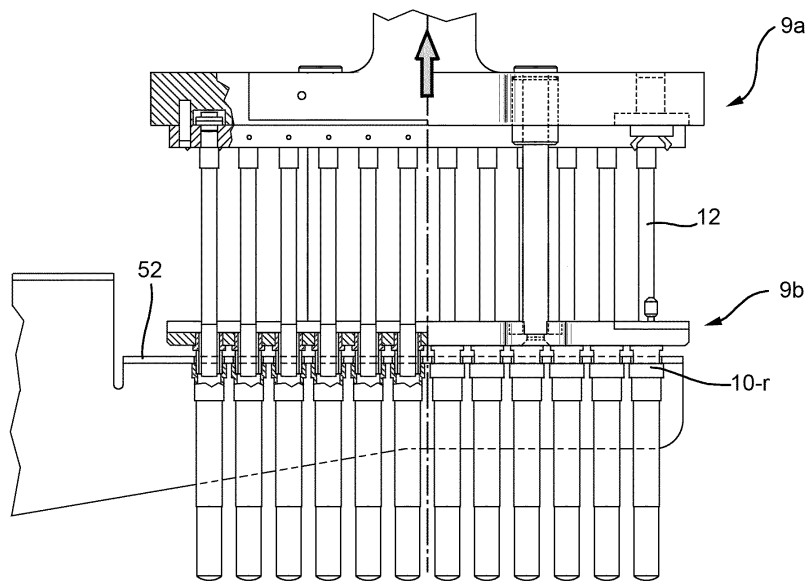


FIG. 14

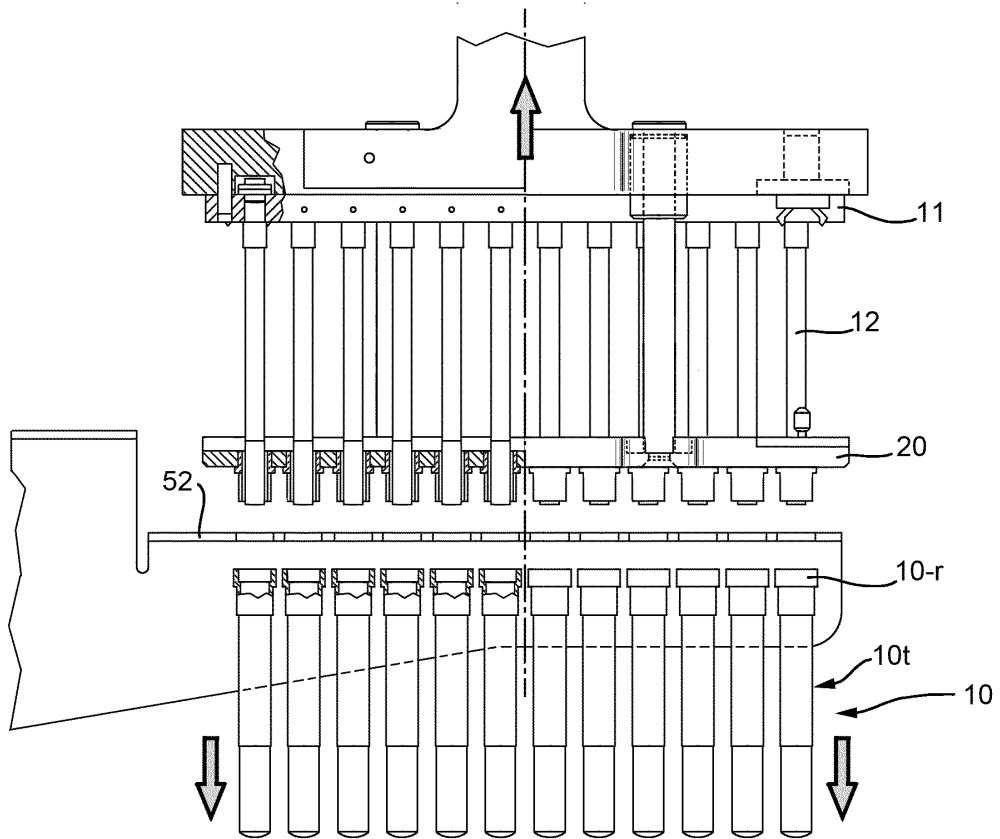


FIG. 15