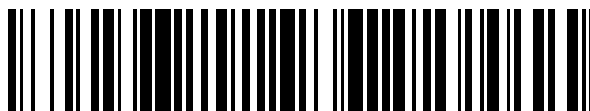


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 489 615**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/365** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61P 17/00** (2006.01)

**A61P 17/06** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.12.2007 E 07380346 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.05.2014 EP 2070533**

54 Título: **Uso de un compuesto derivado del ácido p-hidroxifenil propiónico para el tratamiento de la psoriasis**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**02.09.2014**

73 Titular/es:

**APOTEKNOS PARA LA PIEL, S.L. (100.0%)  
C./ Santiago Grisolia, 2, Parque Científico de  
Madrid  
28760 Tres Cantos, Madrid, ES**

72 Inventor/es:

**PIVEL RANIERI, JUAN PABLO;  
FERRER CUESTA, JUAN MANUEL;  
MARTÍNEZ GALÁN, FERNANDO;  
IRACHE, JUAN MANUEL;  
NOVELLA ROBISCO, JOSÉ LUIS;  
PÉREZ RUEDA, JUAN JOSÉ;  
MARÍA MARTÍN, MARÍA PAZ;  
ÁLVAREZ-BUILLA GÓMEZ, JULIO;  
BERMEJO, JAIME y  
VIDAL VANACLOCHA, FERNANDO**

74 Agente/Representante:

**GARCÍA-CABRERIZO Y DEL SANTO, Pedro**

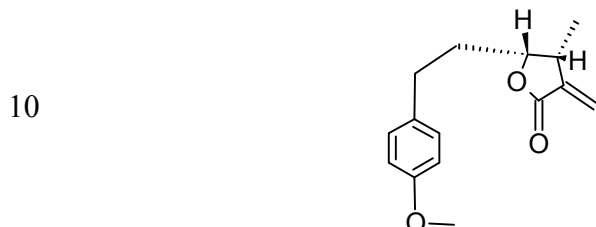
**ES 2 489 615 T3**

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).

## DESCRIPCION

Uso de un compuesto derivado del ácido p-hidroxifenil propionico para el tratamiento de la psoriasis

5 La presente invención se refiere al uso de un compuesto A (derivado del ácido P-hidroxifenil propiónico):



**Compuesto A**  
para el tratamiento de la psoriasis.

## ANTECEDENTES

20 La piel psoriática se caracteriza por la hiperproliferación de queratinocitos, inflamación, angiogénesis y dilatación de los vasos sanguíneos. Existen en el mercado distintos tipos de tratamientos para evitar o reducir este tipo de afección en la piel que prevalece en un 2% de la población mundial, como es el uso de cremas tópicas con composiciones determinadas como las divulgadas en los antecedentes ES2214105, ES2231007, ES2188426 o ES2186586, o productos específicos como los derivados de la vitamina D y del ácido retinoico y alguna formulación de corticoides. Así mismo existen infinidad de publicaciones que demuestran la gran repercusión social que produce este tipo de enfermedad (*"Mechanism of psoriasis"* Fank O.Nestle, Curdin Conrad. *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms Vol.1.No3 2004*) y la importancia que tiene encontrar compuestos que ayuden a su tratamiento y permitan su eliminación (*"Dermatology Online Journal"* Volume 6 No.1. Steven Feldman, M.D., Ph.D). La mayoría de productos para Psoriasis conocidos hasta la fecha, son derivados de uso de productos desarrollados inicialmente para otras patologías como artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal etc. y son tratamientos muy agresivos, o inmunosupresores fuertes como la ciclosporina, rapamicyna o metotrexate, o tratamientos muy caros como los anticuerpos monoclonales anti TNF, que no pueden constituir terapias crónicas y tienen efectos secundarios graves.

35 El calcitriol (1-alpha,25-dihidroxicolecalciferol) es la forma activa de la vitamina D que se encuentra en el cuerpo (vitamina D<sub>3</sub>) y es conocida su utilización para el tratamiento de la psoriasis, tal y como se divulga en diversas publicaciones y patentes como *"Calcitriol ointment and clobetasol propionate cream: a new regimen for the treatment of plaque psoriasis"* *European Journal of Dermatology, Vol.13, no. 3, May 2003 (2003-05) pp.261-265, WO2006008354* o US4610978.

40 El documento EP 1284263 que se considera la técnica anterior más cercana describe derivados del ácido p-hidroxifenil propiónico que tienen actividad antiproliferativa.

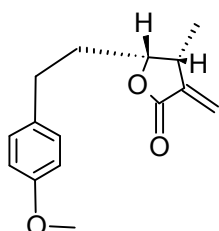
45 En un intento por encontrar nuevas composiciones que permitan tratar esta afección, se ha descubierto sorprendentemente que el compuesto A tiene como características destacables:

- 1) Compuesto seguro y eficaz, que no presenta los efectos secundarios de derivados de vitamina D.
- 2) Baja permeabilidad, lo que permite definir al producto como tópico y permite que el test de mutagénesis (test de Ames) se haga sin metabolización hepática ya que el producto, por vía tópica no se absorbe.
- 3) Es un producto activo por vía tópica que no produce efectos tóxicos y, por tanto, es un producto seguro.
- 4) Su actividad antipsoriática es similar a la del calcitriol.

## DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

55 Se han realizado diversos ensayos para demostrar los beneficios del uso del compuesto A:

60



para tratar las psoriasis.

**1.-Estudio de la permeabilidad**

5 Se utilizó Piel de oreja de cerdo como sistema experimental al que se le aplicó una solución hidroalcohólica de compuesto A  $6.36 \times 10^{-2}$  mg/ml y  $6.36 \times 10^{-3}$  mg/ml, siendo el producto de referencia una solución hidroalcohólica control (sin compuesto A).

10 Para este trabajo se prepararon 4 soluciones hidroalcohólicas diferentes. El primero incluía 6,36 µg/mL de compuesto A, el segundo incluía 63,6 µg/mL, y el tercero y cuarto eran soluciones control sin compuesto A.

15 Todas las preparaciones se ensayaron en el sistema experimental piel de oreja de cerdo. La toma de muestras en el compartimento difusor se realizó a 6 tiempos diferentes (0, 1, 2, 6, 12 y 24 horas). La cuantificación de todas las muestras (receptores) se realizó por HPLC.

Las Figuras 1 y 2 muestran la cantidad de compuesto A recogida en el receptor:

Figura 1-. Concentración de compuesto A en el receptor de la celda de Franz para una muestra con una concentración de 63,6 µg/mL de A.

20 Figura 2-. Concentración de compuesto A en el receptor de la celda de Franz para una muestra con una concentración de 6,36 µg/mL de A.

25 Como se puede observar, en todos los casos, la cantidad de compuesto A disuelto en receptor fue inferior a 0,01 mg/mL (límite de cuantificación de la técnica HPLC). Además, en ningún caso, se pudo observar una mínima señal que permitiera aventurar el paso de una mínima fracción de la molécula A. Por ello es posible afirmar que, en las condiciones del estudio, no existe flujo transdérmico de compuesto A a través de la piel de oreja de cerdo.

30 En conclusión se puede decir que la molécula A, en el vehículo hidroalcohólico formulada, no atraviesa la piel de cerdo en las condiciones ensayadas, al menos en cantidad suficiente para ser detectada y cuantificada con la técnica analítica propuesta.

**2.-Test de Ames**

35 La actividad mutagénica del compuesto A se evaluó mediante el test de Ames en ausencia de metabolización externa. El test de Ames se basa en el uso de cepas bacterianas para detectar in vitro mutaciones en el DNA usando cepas bacterianas que permiten detectar tipos de daños al genoma. Al definirse el producto como tóxico, por no ser permeable tal y como se demuestra en el ensayo anterior, el test de mutagénesis (test de Ames) se hace sin metabolización hepática ya que el producto vía tópica no se absorbe.

40 Se empleó una batería de 4 cepas de *Salmonella typhimurium*, recomendadas internacionalmente para esta prueba: TA1535, TA1537, TA98 y TA100. El ensayo se realizó según protocolos bien estandarizados. Se probaron 3 concentraciones de compuesto A, sembrándose 3 placas por cada concentración en un experimento único. La prueba se realizó en ausencia de activación metabólica externa. Las placas se incubaron a 37°C y se contaron las colonias revertantes a las 48h.

45 Los resultados fueron los siguientes:

**Tabla 1. Salmonella typhimurium TA98**

50

|                                      | Colonias por placa |    |    |    | Media | DS         | Ind. Mutagénico |
|--------------------------------------|--------------------|----|----|----|-------|------------|-----------------|
|                                      | 1                  | 2  | 3  | 4  |       |            |                 |
| H-/B-                                | 0                  | 0  | 0  | 0  | 0     | 0          | 0               |
| H+/B+                                | 8                  | 11 | 12 | 7  | 9,5   | 2,38047614 | 1               |
| H+/B+ DMSO                           | 10                 | 13 | 10 | 10 | 10,75 | 1,5        | 1,131578947     |
| H+/B+ Cmto.A 10µg/ml                 | 9                  | 6  | 12 | 14 | 10,25 | 3,5        | 1,078947368     |
| H+/B+ Cmto.A 100µg/ml                | 15                 | 12 | 8  | 12 | 11,75 | 2,87228132 | 1,236842105     |
| H+/B+ Cmto.A 1mg/ml                  | 8                  | 4  | 6  | 17 | 8,75  | 5,73730483 | 0,921052632     |
| H+/B+ 4-Nitro-0-Phe...(2,5 µg/placa) | 29                 | 29 | 17 | 22 | 24,25 | 5,85234996 | 2,552631579     |

65

Tabla 2. *Salmonella typhimurium* TA100

|                                      | Colonias por placa |    |    |    | Media | DS         | Ind. Mutagénico |
|--------------------------------------|--------------------|----|----|----|-------|------------|-----------------|
|                                      | 1                  | 2  | 3  | 4  |       |            |                 |
| H-/B-                                | 0                  | 0  | 0  | 0  | 0     | 0          | 0               |
| H+/B+                                | 66                 | 55 | 35 | 38 | 48,5  | 14,6173413 | 1               |
| H+/B+ DMSO                           | 31                 | 29 | 52 | 43 | 38,75 | 10,7819293 | 0,798969072     |
| H+/B+ Cmtto.A 10µg/ml                | 38                 | 41 | 44 | 54 | 44,25 | 6,94622199 | 0,912371134     |
| H+/B+ Cmtto.A 100µg/ml               | 45                 | 35 | 31 | 51 | 40,5  | 9,14694849 | 0,835051546     |
| H+/B+ Cmtto.A 1mg/ml                 | 52                 | 37 | 38 | 49 | 44    | 7,61577311 | 0,907216495     |
| H+/B+ 4-Nitro-0-Phe...(2,5 µg/placa) | 94                 | 72 | 74 | 87 | 81,75 | 10,5316982 | 1,68556701      |

5

Tabla 3. *Salmonella typhimurium* TA1535

|                                      | Colonias por placa |     |     |    | Media | DS         | Ind. Mutagénico |
|--------------------------------------|--------------------|-----|-----|----|-------|------------|-----------------|
|                                      | 1                  | 2   | 3   | 4  |       |            |                 |
| H-/B-                                | 0                  | 0   | 0   | 0  | 0     | 0          | 0               |
| H+/B+                                | 0                  | 4   | 3   | 1  | 2     | 1,82574186 | 1               |
| H+/B+ DMSO                           | 5                  | 1   | 1   | 0  | 7,75  | 2,21735578 | 0,875           |
| H+/B+ Cmtto.A 10µg/ml                | 1                  | 2   | 1   | 0  | 1     | 0,81649658 | 0,5             |
| H+/B+ Cmtto.A 100µg/ml               | 1                  | 2   | 1   | 0  | 1     | 0,81649658 | 0,5             |
| H+/B+ Cmtto.A 1mg/ml                 | 1                  | 0   | 2   | 1  | 1     | 0,81649658 | 0,5             |
| H+/B+ 4-Nitro-0-Phe...(2,5 µg/placa) | 70                 | 102 | 103 | 76 | 87,75 | 17,2119145 | 43,875          |

10

15

20

Tabla 4. *Salmonella typhimurium* TA1537

|                                      | Colonias por placa |     |    |    | Media | DS         | Ind. Mutagénico |
|--------------------------------------|--------------------|-----|----|----|-------|------------|-----------------|
|                                      | 1                  | 2   | 3  | 4  |       |            |                 |
| H-/B-                                | 0                  | 0   | 0  | 0  | 0     | 0          | 0               |
| H+/B+                                | 0                  | 1   | 0  | 1  | 0,5   | 0,57735027 | 1               |
| H+/B+ DMSO                           | 1                  | 1   | 1  | 1  | 1     | 0          | 2               |
| H+/B+ Cmtto.A 10µg/ml                | 0                  | 1   | 0  | 0  | 0,25  | 0,5        | 30,5            |
| H+/B+ Cmtto.A 100µg/ml               | 0                  | 1   | 0  | 2  | 0,75  | 0,95742711 | 1,5             |
| H+/B+ Cmtto.A 1mg/ml                 | 0                  | 0   | 0  | 0  | 0     | 0          | 0               |
| H+/B+ 4-Nitro-0-Phe...(2,5 µg/placa) | 74                 | 135 | 46 | 56 | 77,75 | 39,8862967 | 155,5           |

35

Como puede observarse, no hubo incremento de la dosis dependiente de la frecuencia revertante por colonia para ninguna de las cepas de *Salmonella* testadas, que es el indicador de mutagenicidad para esta prueba. Por ello se puede concluir que, puesto que los resultados fueron negativos en todas las cepas probadas de *Salmonella typhimurium* (TA1535, TA1537, TA98 y TA100), el compuesto A no induce efectos mutagénicos a las concentraciones evaluadas.

40

### 3.-Evaluación de la actividad antipsoriática

45

Se evaluó la actividad del compuesto A sobre la hiperproliferación celular en la rata Hairless a partir del modelo de descamación en la rata Hairless descrito en la publicación: *Bräutigam, M., Hübner, H., Rach, P., Thieroff-Ekerdt, R. "Effects of Calcipotriol (MC 903) and Calcitriol after Topical Application on the Skin of Hairless Rats", Skin Pharmacol 1992; 5:87-92.*

50

Para ello se utilizó como producto de referencia el Calcitriol al 0,01% y como producto de ensayo el compuesto A al 1% y 0,1% (100µg/cm<sup>2</sup> y 10 µg/cm<sup>2</sup> respectivamente). Se incluyó un Grupo de Control, administrado únicamente con el vehículo (etanol absoluto).

Los animales se distribuyeron al azar en los siguientes grupos experimentales:

55

**Tabla 5: Distribución Grupos Experimentales**

| Tratamiento      | Dosis                 | n | Grupo | Volumen de administración | Vía de administración |
|------------------|-----------------------|---|-------|---------------------------|-----------------------|
| Control          | -                     |   | A     |                           | Tópica                |
| Calcitriol 0.01% | 1µg/cm <sup>2</sup>   | 6 | B     | 100µL/10cm <sup>2</sup>   |                       |
| Compto. A 1%     | 100µg/cm <sup>2</sup> | 6 | C     | 100µL/10cm <sup>2</sup>   |                       |
| Compto. A 0.11%  | 10µg/cm <sup>2</sup>  | 6 | D     | 100µL/10cm <sup>2</sup>   |                       |

Los tratamientos se administraron por vía tópica, una vez durante 10 días (100 µg/costado/animal). Diariamente y a lo largo de todo el ensayo se pesaron los animales y se valoró el grado de eritema (0-Ausencia de eritema, 1-Eritema de grado bajo, 2-Eritema de grado medio, 3-Eritema de grado alto). El último día del estudio, día 11, se valoró la cantidad de material córneo extraído de la epidermis de los animales.

En las tablas 6, 7 y 8 se encuentran los valores globales correspondientes a la cantidad de material córneo extraído, la valoración media de eritema y el peso corporal de los animales, respectivamente:

**Tabla 6: Valoración global de la cantidad de material corneo extraído**

| Grupo | Tratamiento      | n | VIA ADMÓN. | VOLUMEN ADMÓN. | Suma total del flanco derecho e izquierdo (mg) |              |              |               |               |                      |
|-------|------------------|---|------------|----------------|--|--------------|--------------|---------------|---------------|----------------------|
|       |                  |   |            |                | Porta núm.1                                    | Porta núm.2  | Porta núm.3  | Porta núm.4   | Porta núm.5   | Porta núm.6          |
| A     | Control          | 6 | Tópica     | 0.2 mL/animal  | 3.3<br>±0.21                                   | 2.4<br>±0.64 | 1.0<br>±0.12 | 0.8 ±0.13     | 0.83<br>±0.23 | <b>8.2</b><br>±0.81  |
| B     | Calcitriol 0,01% | 6 | Tópica     | 0.2 mL/animal  | 13.5<br>±4.89                                  | 7.7<br>±1.43 | 5.9<br>±0.94 | 4.5<br>±0.60  | 3.7<br>±0.35  | <b>21.7</b><br>±2.07 |
| C     | Compuesto A 1%   | 6 | Tópica     | 0.2 mL/animal  | 3.1<br>±0.75                                   | 2.7<br>±0.23 | 2.0<br>±0.26 | 1.4<br>±0.169 | 1.4<br>±0.23  | <b>12.6</b><br>±0.76 |
| D     | Compuesto A 0,1% | 6 | tópica     | 0.2 mL/animal  | 3.1<br>±0.17                                   | 1.7<br>±0.08 | 1.1<br>±0.14 | 1.1<br>±0.22  | 1.1<br>±0.28  | <b>8.1</b><br>±0.47  |

**Tabla 7: Valoración media del eritema**

| Grupo | Tratamiento      | n | VIA ADMÓN. | VOLUMEN ADMÓN. | VALORACIÓN ERITEMA |              |              |              |              |              |              |              |              |              |              |
|-------|------------------|---|------------|----------------|--------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|       |                  |   |            |                | Basal              | Día 2        | Día 3        | Día 4        | Día 5        | Día 6        | Día 7        | Día 8        | Día 9        | Día 10       | Día 11       |
| A     | Control          | 6 | Tópica     | 0.2 mL/animal  | 0.0<br>±0.00       | 0.0<br>±0.00 | 0.0<br>±0.00 | 0.0<br>±0.00 | 0.0<br>±0.00 | 0.0<br>±0.00 | 0.0<br>±0.00 | 0.0<br>±0.00 | 0.0<br>±0.00 | 0.0<br>±0.00 |              |
| B     | Calcitriol 0,01% | 6 | Tópica     | 0.2 mL/animal  | 0.0<br>±0.00       | 0.0<br>±0.00 | 0.0<br>±0.00 | 0.0<br>±0.00 | 0.0<br>±0.00 | 0.0<br>±0.00 | 0.0<br>±0.00 | 1.0<br>±0.00 | 1.5<br>±0.22 | 2.0<br>±0.20 | 2.0<br>±0.00 |
| C     | Compuesto A 1%   | 6 | Tópica     | 0.2 mL/animal  | 0.0<br>±0.00       | 1.0<br>±0.00 | 1.0<br>±0.00 | 1.2<br>±0.11 | 1.3<br>±0.17 | 1.5<br>±0.22 | 1.5<br>±0.22 | 1.2<br>±0.40 | 0.9<br>±0.15 | 0.9<br>±0.15 | 1.2<br>±0.17 |
| D     | Compuesto A 0,1% | 6 | tópica     | 0.2 mL/animal  | 0.0<br>±0.00       | 0.0<br>±0.00 | 0.0<br>±0.00 | 0.0<br>±0.00 | 0.0<br>±0.00 | 0.0<br>±0.00 | 0.0<br>±0.00 | 0.0<br>±0.00 | 0.0<br>±0.00 | 0.0<br>±0.00 |              |

Tabla 8: Valor global del peso corporal

| Grupo | Tratamiento      | n | VÍA ADMÓN. | VOLUMEN ADMÓN. | PESO CORPORAL (g) |              |              |              |              |              |              |              |              |              |              |
|-------|------------------|---|------------|----------------|-------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|       |                  |   |            |                | Basal             | Día 2        | Día 3        | Día 4        | Día 5        | Día 6        | Día 7        | Día 8        | Día 9        | Día 10       | Día 11       |
| A     | Control          | 6 | Tópica     | 0.2 mL/animal  | 0.0<br>±0.00      | 0.0<br>±0.00 | 0.0<br>±0.00 | 0.0<br>±0.00 | 0.0<br>±0.00 | 0.0<br>±0.00 | 0.0<br>±0.00 | 0.0<br>±0.00 | 0.0<br>±0.00 | 0.0<br>±0.00 | 0.0<br>±0.00 |
| B     | Calcitriol 0,01% | 6 | Tópica     | 0.2 mL/animal  | 0.0<br>±0.00      | 0.0<br>±0.00 | 0.0<br>±0.00 | 0.0<br>±0.00 | 0.0<br>±0.00 | 0.0<br>±0.00 | 0.0<br>±0.00 | 1.0<br>±0.00 | 1.5<br>±0.22 | 2.0<br>±0.20 | 2.0<br>±0.00 |
| C     | CompuestoA 1%    | 6 | Tópica     | 0.2 mL/animal  | 0.0<br>±0.00      | 1.0<br>±0.00 | 1.0<br>±0.00 | 1.2<br>±0.11 | 1.3<br>±0.17 | 1.5<br>±0.22 | 1.5<br>±0.22 | 1.2<br>±0.40 | 0.9<br>±0.15 | 0.9<br>±0.15 | 1.2<br>±0.17 |
| D     | CompuestoA 0,1%  | 6 | tópica     | 0.2 mL/animal  | 0.0<br>±0.00      | 0.0<br>±0.00 | 0.0<br>±0.00 | 0.0<br>±0.00 | 0.0<br>±0.00 | 0.0<br>±0.00 | 0.0<br>±0.00 | 0.0<br>±0.00 | 0.0<br>±0.00 | 0.0<br>±0.00 | 0.0<br>±0.00 |

- 5 De los resultados obtenidos, se puede concluir que, tras la aplicación tópica de 0.2mL/animal del producto de referencia Calcitriol 0,01%, se observó que la cantidad de material córneo extraída fue claramente superior a la extraída en el resto de grupos experimentales. Sin embargo, en este grupo de tratamiento, a la dosis indicada, se detectaron evidentes signos de toxicidad. Este aumento de material córneo susceptible de descamación está descrito como una posible consecuencia de una diferenciación terminal de los queratinocitos de la epidermis.
- 10 Después del grupo tratado con la sustancia de referencia, el grupo que recibió compuesto A al 1% fue del que mayor cantidad de material córneo se extrajo, presentando diferencias estadísticamente significativas respecto del grupo control y del tratado con compuesto A al 0,1% (Student Newman Keuls,  $p < 0,01$ ) y debiéndose posiblemente a un efecto sobre la epidermis similar al descrito para el Calcitriol. A pesar de observarse que la cantidad de material córneo extraída en este grupo fue inferior a la del grupo de referencia, ninguno de los animales presentó signos de toxicidad, por lo que se considera una dosis más segura que la del tratamiento Calcitriol 0,01%.
- 15 El grupo Control y el tratado con compuesto A al 0,1% presentaron valores inferiores a los observados en el resto de los grupos, considerándose que no tuvo efecto sobre la piel de los animales.
- 20 Tres de los animales del grupo Calcitriol al 0,01% murieron antes de la finalización del ensayo, posiblemente debido a efectos tóxicos por la administración repetida del producto.
- 25 De los ensayos realizados se puede concluir que el compuesto A tiene claros efectos beneficiosos para el tratamiento de la psoriasis y por tanto su uso para el tratamiento de dicha afección en composiciones farmacéuticas de uso tópico que se pueden administrar en forma de crema, gel o cualquier otra forma farmacéutica al uso.

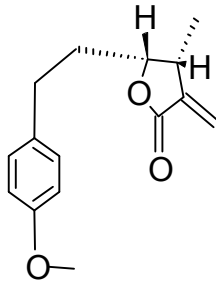
REIVINDICACIONES

1.- Uso del compuesto de fórmula química

5

10

15



para la preparación de composiciones de administración tópica para el tratamiento de afecciones de la piel humana.

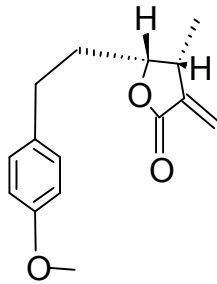
2.- Uso según la reivindicación 1 en la que la afección de la piel es la psoriasis.

20

3.- Composición farmacéutica de uso tópico en la piel caracterizada por contener, en una proporción de entre 0,1 y 5 % P/P, el compuesto activo de fórmula química:

25

30



35

4.- Composición farmacéutica según reivindicación 3, que se administra en forma de gel o de crema.

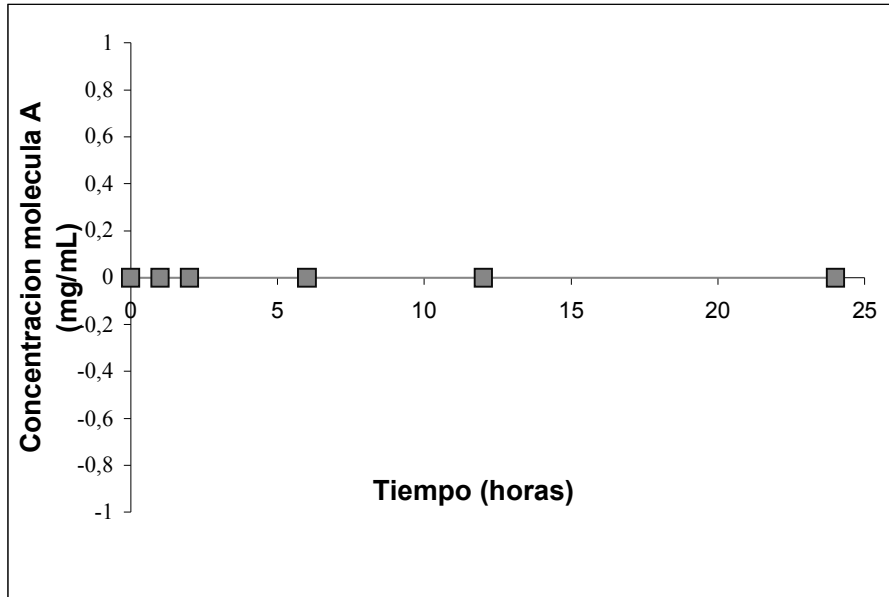


Figura 1.

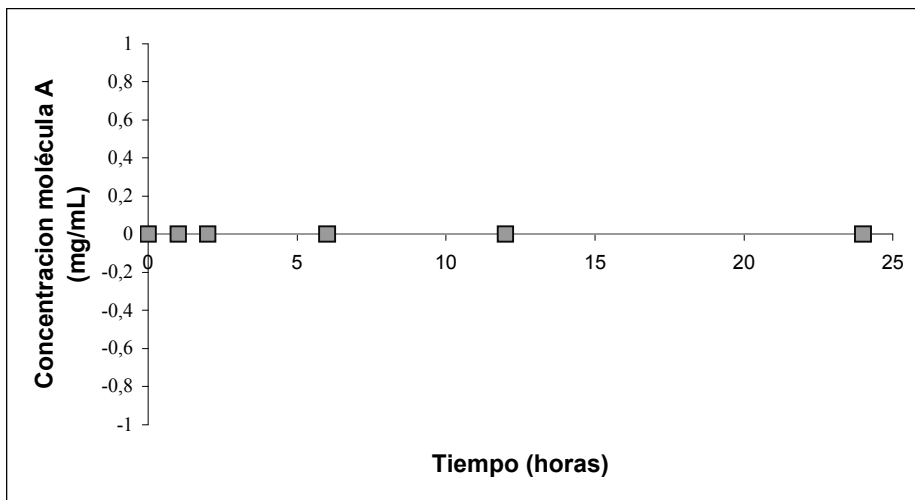


Figura 2.