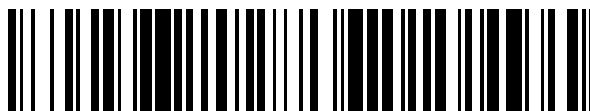


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 609 729**

51 Int. Cl.:

A61K 33/38 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.09.2009 PCT/US2009/004936**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.03.2010 WO10027449**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.09.2009 E 09811819 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.10.2016 EP 2344169**

54 Título: **Plataforma de suministro de iones de plata**

30 Prioridad:

02.09.2008 US 190765 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.04.2017

73 Titular/es:

**ABLATION PRODUCTS LLC (100.0%)
400 Gloucester Street
Englewood, NJ 07631, US**

72 Inventor/es:

NEUWIRTH, ROBERT S.

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 609 729 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

Plataforma de suministro de iones de plata.

5 Referencia cruzada a una solicitud relacionada

Esta solicitud está relacionada con la patente US de propiedad común nº 7.419.687 concedida el 2 de septiembre de 2008.

10 Campo de la invención

La presente invención se refiere en general a una plataforma para el suministro de agentes necrosantes de tejido. Más en particular, la invención se refiere a un enrollamiento espiroidal flexible que lleva depositado en él un compuesto liberador de iones de plata como nitrato de plata y adecuado para entregar una cantidad cauterizante de tejidos de iones de plata al endometrio de un útero de mamífero para el tratamiento de la menorragia.

Antecedentes de la invención

Ya se conocen en la técnica aparatos y métodos para necrosar el endometrio de un útero de mamífero, útiles en el tratamiento de procesos de esterilización de sangrado excesivo (menorragia) y el cáncer. Se han utilizado tratamientos térmicos y criogénicos en DICHAS técnicas necrosantes y típicamente comportan la aplicación, o bien directa o bien indirecta, de calor o frío al tejido que se va a tratar.

Además de los tratamientos térmicos y criogénicos, se conocen también métodos que comportan la aplicación de productos químicos cáusticos dentro del cuerpo humano para tratar la menorragia, conseguir la esterilización y tratar cáncer. Se ha intentado el uso de productos químicos cáusticos como agentes localmente destructivos, pero se ha visto limitado por las preocupaciones acerca de la seguridad y el control del suministro de diversos agentes, así como otras deficiencias debidas a los métodos de aplicación, por ejemplo, la colocación a ciegas de un determinado producto químico sólido. Por ejemplo, como describe Babcock, W., *Chemical Hysterectomy*, Jnl. Obstet. & Gyn., Vol. 7, p. 693 (1924), según ciertas informaciones, se ha empleado la aplicación de tiras de gasa empapadas en una solución saturada de cloruro de cinc a las paredes uterinas para inducir la amenorrea, para provocar la esterilidad y para tratar tumores. Sin embargo, este procedimiento tiene varias desventajas. La aplicación de las tiras de gasa es un procedimiento a ciegas, no obstante. La gasa empapada con cloruro de zinc se inserta en el útero hasta que el facultativo aprecia que la cavidad está llena. Las tiras se dejan en el lugar por un período de tiempo predeterminado y luego se retiran. La inserción de las tiras de gasa cáusticas en la cavidad uterina y su retirada de ella comporta forzosamente un riesgo sustancial de infección y de ponerlas en contacto con las paredes de la vagina con lo cual el cáustico podría dañar el tejido vaginal y otros tejidos que no son el objetivo del tratamiento. Por consiguiente, el uso con éxito de esta metodología requiere habilidad y experiencia sustanciales, lo que limita la disponibilidad del procedimiento a mujeres que tengan acceso a personal médico altamente capacitado.

Se ha estudiado el uso de agentes cáusticos, como nitrato de plata, cloruro de cinc y sulfato de cobre para su uso en la esterilización química mediante la cauterización química de las trompas de Falopio. Sin embargo, como debatió Richart, R., *Female Transcervical Sterilization*, capítulo 3, Harper & Row (1983), incluso cuando se logró una necrosis masiva de las trompas con la aplicación de nitrato de plata, una proporción significativa de las trompas de Falopio se mantuvo abierta. Cuando se emplearon composiciones para la liberación sostenida de los agentes cáusticos se encontró que el control de la liberación de los agentes cáusticos fue insuficiente para evitar efectos secundarios inaceptables. Adicionalmente, el uso de agentes cáusticos fuertes como ácidos y álcalis requeriría el uso concomitante de agentes neutralizantes igualmente fuertes, cuyo uso también está cargado de riesgos. El uso de tales agentes también pone al facultativo en la difícil posición de titulación de la neutralización del agente cáustico en las trompas de Falopio y el útero de la paciente.

Neuwirth describe un método particularmente efectivo para el tratamiento de la menorragia, que comporta la administración de una pasta que contiene nitrato de plata a la cavidad uterina y la distribución de la pasta en ella. Véanse, por ejemplo, las patentes US nº 6.197.351, nº 6.187.346, nº 6.165.492 y nº 5.891.457. El nitrato de plata provoca la necrosis del endometrio, que a su vez detiene el excesivo sangrado uterino asociado con la menorragia. Después del tratamiento, el nitrato de plata cáustico se neutraliza de forma efectiva administrando una solución de cloruro de sodio, por lo general de solución salina fisiológica, a la cavidad uterina. El cloruro de sodio reacciona con el nitrato de plata para formar el cloruro de plata insoluble (no cáustico). Luego se enjuaga el cloruro de plata del útero junto con cualquier tejido necrosado suelto presente en el útero. También se han descrito perlas inertes que llevan un compuesto liberador de iones de plata depositado en ellas como apropiadas para suministrar una cantidad cauterizadora de iones de plata al endometrio de un útero de mamífero para el tratamiento de la menorragia; véase la solicitud de patente estadounidense nº 2004/0265390 A1.

El suministro de nitrato de plata en forma de pasta, como describe Neuwirth, requiere un cierto grado de cuidado para asegurar que la pasta no entre en contacto prolongado con tejidos que no necesitan cauterización como las trompas de Falopio. Existe, por lo tanto, una necesidad de vehículos mejorados para un suministro más preciso de

nitrito de plata a la cavidad uterina para implementar la cauterización química del endometrio. La presente invención proporciona tales vehículos de suministro mejorados.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona una plataforma de suministro de un compuesto liberador de iones de plata como nitrato de plata adecuado para la necrosis de tejidos, por ejemplo, para su utilización en el tratamiento de la menorragia, donde la plataforma comprende un enrollamiento espiroidal flexible, fisiológicamente inerte y hueco dimensionado para su introducción en el interior de la cavidad uterina de una paciente mujer y que presenta un diámetro externo de aproximadamente 2 a aproximadamente 10 mm, donde el enrollamiento espiroidal es poroso, está realizado en un material polimérico y lleva una cantidad necrosante de tejido de un compuesto liberador de iones de plata hidrosoluble. En una forma de realización, el material polimérico se selecciona de entre el grupo constituido por polietileno, polipropileno, nilón, poliuretano, copolímero de etileno/acetato de vinilo y tereftalato de polietileno. En una forma de realización, el compuesto liberador de iones de plata es nitrato de plata y está depositado en la superficie del enrollamiento. Preferentemente, por lo menos una parte del nitrato de plata está contenida dentro del enrollamiento. En una forma de realización, el compuesto liberador de iones de plata es una sal de plata inorgánica hidrosoluble, preferentemente nitrato de plata, perclorato de plata o permanganato de plata. En una forma de realización, el compuesto liberador de iones de plata es una sal de plata orgánica hidrosoluble, preferentemente acetato de plata o monohidrato de lactato de plata. En una forma de realización, el compuesto liberador de iones de plata es nitrato de plata y se halla presente en forma de una composición que comprende por lo menos aproximadamente un 75% en peso de nitrato de plata, preferentemente por lo menos aproximadamente un 95% en peso de nitrato de plata. En una forma de realización, el compuesto liberador de iones de plata es nitrato de plata y se halla presente en forma de una composición que comprende por lo menos aproximadamente un 95% en peso de nitrato de plata y el nitrato de plata se halla presente en forma de una composición que comprende hasta aproximadamente un 5% en peso de nitrato potásico. En una forma de realización, el compuesto liberador de iones de plata es nitrato de plata y se halla presente en una matriz ligante fisiológicamente tolerable. La matriz ligante se selecciona preferentemente de entre el grupo constituido por un ligante polimérico sintético, un ligante de gelatina, un ligante de polisacáridos y una combinación de estos. Por ejemplo, la matriz ligante puede ser un polisacárido, como un dextrano o un polímero sintético, como polivinilpirrolidona. La plataforma puede estar compuesta de cualquier material fisiológicamente compatible como un polímero. En una forma de realización, el compuesto liberador de iones de plata hidrosoluble es un compuesto liberador de iones de plata sólido, por ejemplo, una sal de plata inorgánica hidrosoluble, una sal de plata orgánica hidrosoluble y similar. Una sal de plata inorgánica hidrosoluble preferida es el nitrato de plata, que se puede administrar como nitrato de plata sustancialmente puro, como nitrato de plata en combinación con un ligante o diluyente fisiológicamente tolerable. Una sal de plata orgánica hidrosoluble preferida es acetato de plata y similares, sola o en combinación con un ligante o diluyente fisiológicamente tolerable. Los ligantes adecuados incluyen ligantes poliméricos sintéticos fisiológicamente tolerables, por ejemplo, polivinilpirrolidona y similares, ligantes de polisacáridos, gelatina y similares. Los diluyentes pueden incluir otras sales hidrosolubles como nitrato potásico y similares.

Un enrollamiento espiroidal preferido tiene un diámetro externo en el intervalo comprendido entre aproximadamente 6 y aproximadamente 8 milímetros. El diámetro externo del vástago o tubo hueco que forma el enrollamiento preferentemente no excede de unos 4 milímetros.

Preferentemente, el enrollamiento lleva una composición que contiene por lo menos aproximadamente 20 miligramos, más preferentemente aproximadamente 25 miligramos/cm² hasta alrededor de 150 miligramos/cm² de endometrio de un compuesto liberador de iones de plata como nitrato de plata, acetato de plata y similares, más preferentemente aproximadamente 50 miligramos/cm² a aproximadamente 100 miligramos/cm² de endometrio.

La plataforma de suministro de la presente invención que lleva un compuesto liberador de iones de plata es útil en el tratamiento de la menorragia de un útero de mamífero. El enrollamiento se introduce en el útero en una configuración extendida y vuelve a su configuración espiroidal normal después de la introducción. Los iones de plata se suministran al endometrio y provocan la necrosis del tejido endometrial, así como alguna parte del miometrio por masaje uterino con el enrollamiento en su lugar. A continuación, se pueden neutralizar los iones de plata que permanezcan dentro de la cavidad uterina, normalmente con una solución de cloruro de sodio suministrado al útero por catéter. A partir de entonces, el enrollamiento se recupera del útero mediante la extracción mecánica o medio similar.

Breve descripción de los dibujos

En los dibujos, la figura 1 es una vista en planta de un enrollamiento hueco que tiene una composición que contiene nitrato de plata depositada en su superficie exterior.

La figura 2 es una vista en sección transversal del enrollamiento hueco de la figura 1 tomada a lo largo del plano 2-2.

Descripción detallada de las formas de realización preferidas

Como se utiliza en la presente memoria, el término "necrosis" y sus variaciones gramaticales significan la muerte de células en un tejido. El término "necrosis química" y sus variaciones gramaticales significan la necrosis que resulta del contacto con un agente químico cáustico. Los términos "fisiológicamente inerte" y "fisiológicamente tolerable" como se utilizan en la presente memoria y en las reivindicaciones adjuntas en las referencias a materiales o componentes químicos de la plataforma de suministro de la presente invención significan que el material o componente químico no produce ninguna reacción fisiológica adversa a la paciente cuando está presente en la cavidad uterina de la paciente. Las reacciones fisiológicas adversas incluyen, por ejemplo, reacciones alérgicas y otras sistémicas, inflamación local no imputables al nitrato de plata y similares.

La presente invención proporciona una plataforma fisiológicamente tolerable apta para suministrar una fuente de iones de plata como el nitrato de plata y similares a la cavidad uterina de una paciente que sufre de menorragia a fin de necrosar el endometrio. En una forma de realización, el enrollamiento espiroidal de la plataforma de suministro lleva una fuente de iones de plata sólida. La fuente de iones de plata sólida se adhiere firmemente al enrollamiento, pero el enrollamiento libera fácilmente un compuesto portador de iones de plata cuando está en contacto con el endometrio húmedo del útero. La fuente de iones de plata sólida puede recubrir la superficie externa del enrollamiento o puede estar presente por lo menos parcialmente dentro de una superficie porosa o picada del enrollamiento.

El enrollamiento puede estar realizado en cualquier material fisiológicamente compatible, que sea flexible y cumpla con los requisitos reglamentarios gubernamentales, como las exigencias de la *Food and Drug Administration* estadounidense respecto de los dispositivos médicos recibidos dentro de la cavidad uterina. El enrollamiento puede estar compuesto de un polímero fisiológicamente inerte, como polietileno, polipropileno, nilón, tereftalato de polietileno (PET), poliuretano, copolímeros de etileno/acetato de vinilo y similares. El enrollamiento puede estar perforado. Unas perforaciones o ranuras en el enrollamiento, cuando están presentes, pueden aumentar la carga de un compuesto liberador de iones de plata, como nitrato de plata, llevada por el enrollamiento. Unas cavidades o pocillos pueden estar previstos en la superficie del enrollamiento flexible para contener una cantidad adicional de una fuente de iones de plata, por ejemplo, cristales de nitrato de plata, en su seno.

Otras configuraciones de plataforma ilustrativas adecuadas para la administración de iones de plata son los dispositivos intrauterinos (DIU) que proporcionan un área de superficie relativamente grande para el contacto con el endometrio como el lazo de Lippes mostrado en la patente US nº 3.250.271 concedida a Lippes, el DIU espacial mostrado en la patente US nº 3.957.042 concedida a Krzaklewski *et al.*, el Saf-T-Coil y similares.

La plataforma de suministro de iones de plata de la presente invención puede fabricarse mediante una variedad de métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, una composición de nitrato de plata fundida, como nitrato de plata sustancialmente puro o una mezcla de nitrato de plata y hasta aproximadamente un 25% en peso de un diluyente como el nitrato potásico, preferentemente no más de aproximadamente un 20% en peso de nitrato potásico, más preferentemente no más de aproximadamente un 5% en peso de nitrato potásico puede aplicarse a la plataforma. La composición de nitrato de plata fundida también se puede depositar sobre la plataforma por pulverización, por ejemplo, pulverizando una composición de nitrato de plata fundida sobre un lecho fluidizado de perlas. El nitrato de plata pura se funde a una temperatura de alrededor de 212°C. Cuando una composición de nitrato de plata fundida se deposita sobre un enrollamiento, el enrollamiento tiene una temperatura de reblandecimiento o un punto de fusión por encima del punto de fusión de la composición de nitrato de plata. Alternativamente, se pueden incrustar cristales o gránulos de nitrato de plata en una superficie reblandecida de un enrollamiento termoplástico.

Alternativamente, una composición acuosa que contiene una fuente de iones de plata como una sal de plata inorgánica hidrosoluble, por ejemplo, nitrato de plata, sulfato de plata, perclorato de plata, permanganato de plata y similares, o una sal de plata orgánica hidrosoluble, por ejemplo, acetato de plata, monohidrato de lactato de plata y similares, junto con un ligante puede depositarse en la plataforma y secarse para proporcionar una plataforma de suministro de iones de plata que realiza la presente invención. La composición acuosa puede ser una pasta o un fluido que contiene un ligante espesante (por ejemplo, un dextrano y similares), como se describen en la patente US nº 6.197.351 concedida a Neuwirth. Otros ligantes adecuados incluyen cualquier ligante fisiológicamente tolerable, como ligantes y espesantes poliméricos sintéticos (por ejemplo, polímeros poloxaméricos, polímeros carboméricos, polivinilpirrolidona y similares), gelatina, gelatina endurecida, polisacáridos (por ejemplo, dextranos, celulosa microcristalina, metilcelulosa, goma de xantano, goma de guar y similares) y agentes espesantes y ligantes similares, con siempre que sean de un grado adecuado para su uso en preparaciones intrauterinas. Se describen ligantes, vehículos, diluyentes, disgregantes y similares farmacéuticamente aceptables en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 14a Ed., Mack Publishing Co., pp. 1650-1653 (1970).

En un método de recubrimiento preferido, la composición que contiene el nitrato de plata puede ser una composición acuosa que comprende nitrato de plata y un ligante polimérico como polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico y similares. La composición puede aplicarse a un enrollamiento flexible de cualquier manera adecuada. Preferentemente, la composición se aplica como un revestimiento uniforme provisto de una estructura superficial relativamente lisa y un espesor relativamente constante. Por ejemplo, la composición puede aplicarse al

enrollamiento empleando una pistola pulverizadora neumática, por inmersión y medios similares. Idealmente, la pulverización es continua, con el secado sustancialmente simultáneo de manera que el enrollamiento no se convierta en demasiado húmedo (excesivamente mojado).

- 5 En otra forma de realización preferida, se puede añadir nitrato de plata sólido, en forma de polvo o de cristales finos, como un material de carga a una masa fundida de polímero, opcionalmente con un agente soplante, durante el proceso de fabricación del enrollamiento. A continuación, se puede extrudir el polímero cargado de nitrato de plata para formar un enrollamiento de suministro de nitrato de plata con nitrato de plata disperso en ella. Preferentemente, el enrollamiento es hinchable en agua o permeable al agua, de modo que el nitrato de plata en el interior del enrollamiento puede ser liberado cuando las perlas están en contacto con el endometrio en el útero. Alternativamente, una solución acuosa de nitrato de plata puede ser embebida en un enrollamiento de polímero preformado, poroso, hinchable en agua o permeable al agua.

- 15 La figura 1 es una vista en planta de un enrollamiento de suministro de nitrato de plata sustancialmente plano 10, que comprende una parte de cabeza normalmente en espiral 12, hecha de un polipropileno o poliestireno y una parte de cola, como el vástago 14. La parte de cabeza 12 está provista preferentemente en su extremo distal de una bola ampliada 18. El nitrato de plata disperso en polivinilpirrolidona se deposita en la parte de cabeza en espiral 12. La figura 2 es una vista en sección transversal del enrollamiento de suministro de nitrato de plata 10 que muestra un interior hueco que define un lumen 16 para recibir una varilla de rigidización (no mostrada) para alargar o enderezar de forma temporal la parte de cabeza 12 durante la introducción en una cavidad uterina.

- 20 El enrollamiento 10 suministra al útero una cantidad suficiente de iones de plata para producir el nivel de necrosis endometrial deseado por el facultativo que realiza el tratamiento. Los iones de plata liberados (Ag^+) reaccionan en las células con entidades como proteínas, sulfuros, cloruros y similares, que son vitales para el metabolismo celular, y así iniciar la necrosis.

- 25 Como se describe *supra*, la plataforma de suministro de la presente invención puede emplearse en un método de tratamiento de la menorragia que comprende las etapas de introducir la plataforma de suministro en la cavidad uterina de una paciente que padece menorragia; masajear el útero para distribuir la fuente de iones de plata en el endometrio; mantener la plataforma en contacto con el revestimiento endometrial del útero durante un período de tiempo suficiente para necrosar el tejido endometrial; enjuagar la cavidad uterina con una solución salina acuosa para neutralizar los iones de plata presentes en la cavidad uterina; y recuperar la plataforma de suministro del útero de la paciente de cualquier manera conveniente. La plataforma de suministro puede ser introducida en la cavidad uterina usando un introductor de manera similar a la inserción de un DIU, un procedimiento bien conocido en la técnica.

Ejemplo 1: Preparación de un enrollamiento espiroidal portador de AgNO_3

A. Preparación de soluciones de recubrimiento

- 40 La solución de recubrimiento A se prepara disolviendo aproximadamente 1 gramo de nitrato de plata en aproximadamente 4 mililitros de agua y añadiendo a ella una solución de aproximadamente 0,4 gramos de polivinilpirrolidona (K-120) en aproximadamente 4 mililitros de agua.

- 45 La solución de recubrimiento B se prepara añadiendo aproximadamente 4 mililitros de etanol desnaturalizado al 70% a alrededor de 8 mililitros de solución de recubrimiento A.

B. Recubrimiento del enrollamiento

- 50 (i) Un enrollamiento de polipropileno hueco que tiene un diámetro de aproximadamente 5 milímetros se sumerge en la solución de recubrimiento A durante unos 2 minutos, se retira de la solución de recubrimiento y se seca a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos.
- 55 (ii) La superficie del enrollamiento como se describe en (i) anterior se hace rugosa y el enrollamiento se recubre entonces con la solución de recubrimiento A como se describe en (i) anterior. La superficie del enrollamiento se hace rugosa haciendo rodar el enrollamiento extendido bajo una lima o haciendo rodar el enrollamiento bajo una hoja de papel de lija.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Plataforma de suministro para un compuesto liberador de iones de plata para su utilización en el tratamiento de la menorragia y que comprende un enrollamiento espiroidal flexible, fisiológicamente inerte hueco, dimensionado para su introducción en el interior de la cavidad uterina de una paciente y que presenta un diámetro externo comprendido entre aproximadamente 2 mm y aproximadamente 10 mm, en la que el enrollamiento espiroidal es poroso, está realizado en un material polimérico, y lleva una cantidad necrosante de tejido de un compuesto liberador de iones de plata hidrosoluble.
- 10 2. Plataforma de suministro según la reivindicación 1, en la que el material polimérico se selecciona de entre el grupo constituido por polietileno, polipropileno, nilón, poliuretano, copolímero de etileno/acetato de vinilo y tereftalato de polietileno.
- 15 3. Plataforma de suministro según la reivindicación 1, en la que el compuesto liberador de iones de plata es nitrato de plata y está depositado sobre la superficie del enrollamiento, en la que preferentemente por lo menos una parte del nitrato de plata está contenida dentro del enrollamiento.
- 20 4. Plataforma de suministro según la reivindicación 1, en la que el compuesto liberador de iones de plata es una sal de plata inorgánica hidrosoluble, preferentemente nitrato de plata, perclorato de plata o permanganato de plata.
- 25 5. Plataforma de suministro según la reivindicación 1, en la que el compuesto liberador de iones de plata es una sal de plata orgánica hidrosoluble, preferentemente acetato de plata o monohidrato de lactato de plata.
- 30 6. Plataforma de suministro según la reivindicación 1, en la que el compuesto liberador de iones de plata es nitrato de plata y está presente como una composición que comprende por lo menos aproximadamente un 75% en peso de nitrato de plata, preferentemente por lo menos aproximadamente un 95% en peso de nitrato de plata.
- 35 7. Plataforma de suministro según la reivindicación 1, en la que el compuesto liberador de iones de plata es nitrato de plata y está presente como una composición que comprende por lo menos aproximadamente un 95% en peso de nitrato de plata y el nitrato de plata está presente como una composición que comprende hasta aproximadamente un 5% en peso de nitrato potásico.
- 40 8. Plataforma de suministro según la reivindicación 1, en la que el compuesto liberador de iones de plata es nitrato de plata y está presente en una matriz ligante fisiológicamente tolerable, en la que la matriz ligante se selecciona preferentemente de entre el grupo constituido por un ligante polimérico sintético, un ligante de gelatina, un ligante de polisacárido y una combinación de los mismos.
9. Plataforma de suministro según la reivindicación 8, en la que la matriz ligante es un polisacárido, preferentemente un dextrano.
10. Plataforma de suministro según la reivindicación 8, en la que la matriz ligante es un polímero sintético, preferentemente polivinilpirrolidona.

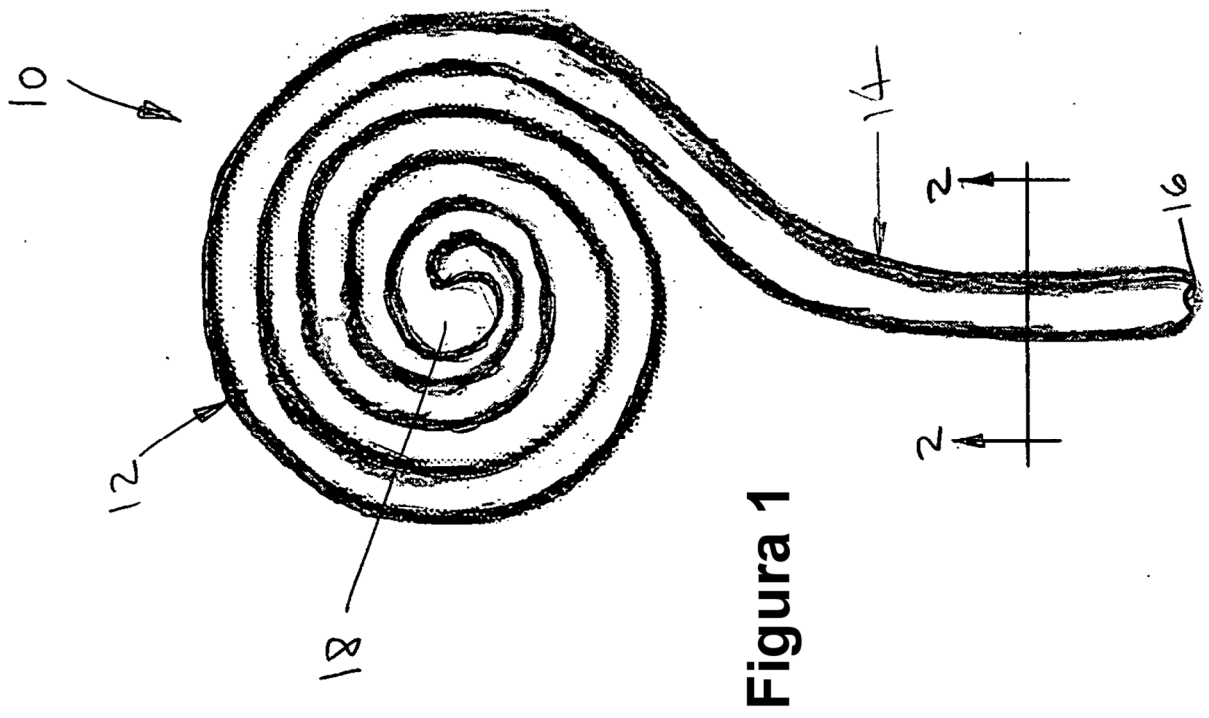


Figure 1

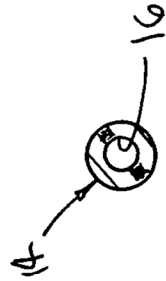


Figure 2