

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 651 845**

51 Int. Cl.:

A61K 8/37 (2006.01)
A61K 8/63 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)
A61K 8/97 (2007.01)
A61K 8/06 (2006.01)
A61Q 1/00 (2006.01)
A61K 8/86 (2006.01)
A61K 31/215 (2006.01)
A61K 31/575 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.07.2014 PCT/EP2014/064972**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **15.01.2015 WO15004279**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.07.2014 E 14739798 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.09.2017 EP 3019145**

54 Título: **Composición cosmética que comprende una asociación ternaria lipídica para luchar contra la sequedad cutánea**

30 Prioridad:

12.07.2013 FR 1356892

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.01.2018

73 Titular/es:

**PIERRE FABRE DERMO-COSMÉTIQUE (33.3%)
45, place Abel-Gance
92100 Boulogne-Billancourt, FR;
UNIVERSITÉ PARIS-SUD 11 (33.3%) y
CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE
TOULOUSE (33.3%)**

72 Inventor/es:

**DUPLAN, HÉLÈNE;
REDOULES, DANIEL y
DELALLEAU, ALEXANDRE**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 651 845 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

Composición cosmética que comprende una asociación ternaria lipídica para luchar contra la sequedad cutánea.

5 **Campo de la invención**

El campo de la presente invención se refiere a la nueva asociación ternaria lipídica siguiente: betasitosterol, estearato de isocetilo estearoilo y tri-2-etilhexanoato de glicerilo; y a sus aplicaciones en los campos de la cosmética y de la dermatología para luchar contra la sequedad cutánea.

10 Más particularmente, la presente invención se refiere a la utilización cosmética de una composición que comprende dicha asociación ternaria lipídica, como agente hidratante para la piel.

15 Otro objeto de la presente invención se refiere además a una composición dermatológica que comprende dicha asociación ternaria lipídica para su utilización en el tratamiento de la sequedad cutánea patológica.

20 La piel constituye una interfaz entre el organismo y el ambiente exterior y, a este respecto, no sólo es protectora frente a la penetración de elementos químicos o microbianos, sino que debe asegurar también el mantenimiento del medio fisiológico del organismo limitando los desperdicios hídricos. En este último punto, la capa más superficial de la epidermis, la capa córnea (que será designada por SC en el conjunto la presente solicitud de patente), participa de manera primordial en una homeostasis osmótica, cuyo papel es mantener un gradiente hídrico y, reducir así los efectos desecativos debidos al medio ambiente. En las condiciones fisiológicas, el contenido de agua en la parte superficial de la epidermis varía del 70 al 30% pasando desde las últimas capas vivas (capa granulosa) a la capa córnea. Desciende aún más en las últimas capas corneocitarias para llegar al 15%.

30 Esta capacidad para mantener un equilibrio hídrico proviene directamente de la estructura de la capa córnea, que está constituido por células aplanadas queratinizadas, los corneocitos, apilados en una matriz lipídica. Esta última, compuesta por ceramidas, colesterol y ácidos grasos, forma un apilamiento sucesivo de fases lamelares orientada en paralelo a la superficie de la piel. La difracción de los rayos X revela que las cadenas lipídicas se organizan en dos fases: una cristalina, en una disposición ortorrómbica, y la otra más fluida y menos compacta, en una disposición hexagonal. La fase cristalina mucho más compacta predomina en la capa córnea, pero la proporción de lípidos en un orden hexagonal aumenta mientras yendo hacia la superficie.

35 Por lo tanto, la integridad de estas estructuras lipídicas, que aseguran la estanqueidad relativa al agua por su cualidad hidrófoba, es indispensable para que la capa córnea pueda retener el agua.

40 Entre los factores que tienden a favorecer la desecación de la capa córnea figuran, en particular, la utilización de surfactantes (por ejemplo, el lauril sulfato de sodio (LSS)) y la baja humedad del entorno (frio seco, calefacción, etc.). De hecho, se ha demostrado que la aplicación de LSS reducía la proporción de lípidos en una fase ortorrómbica y la aumentaba en una fase hexagonal (Saad P, Flach CR, Walters RM, Mendelsohn R. Infrared spectroscopic studies of sodium dodecyl sulphate permeation and interaction with stratum corneum lipids in skin. Int J Cosmet Sci. 2012; 34; 36-43). Este daño a las estructuras lamelares conduce a un aumento de la pérdida insensible de agua transepidérmica. Asimismo, la desecación producida por una exposición prolongada a una atmósfera de baja higrometría provoca la formación de áreas cristalinas alrededor de las cuales el agua se escapa fácilmente. En estos diferentes contextos, disminuye el volumen de agua en las capas superficiales y la capa córnea tiende a retraerse. Sus propiedades mecánicas (tensión, módulo de elasticidad) se modifican (Levi K, Weber RJ, Do JQ, Dauskardt RH. Drying stress and damage processes in human stratum corneum. Int J Cosmet Sci. 2010;32: 276-93). La piel, habiéndose vuelto dura y áspera, se traduce una sensación de malestar y rigidez. En un estadio más severo, la capa córnea pierde su cualidad de barrera, lo cual desencadena en particular las respuestas siguientes: aumento de la transpiración intraepidérmica, proliferación queratinocitaria excesiva, modificación de la disposición supramolecular de la matriz lipídica. Clínicamente, la piel se vuelve más gruesa y escamosa que la hace propensa a agrietarse.

55 Cuando se trata a un paciente afectado de sequedad cutánea, los principales objetivos son mejorar su comodidad cutánea y su calidad de vida, y devolver la capa córnea a un estado homeostático normal.

60 Generalmente, los formuladores utilizan ciertos cuerpos grasos que estabilizan las estructuras lipídicas lamelares de la capa córnea limitando los movimientos laterales de los lípidos intercorneocitarios.

Otra alternativa para tamponar la viscosidad de las capas lipídicas consiste en utilizar esteroides, que tienen la propiedad de limitar, en función de las condiciones medioambientales de sequedad: o bien el desplazamiento de las cadenas grasas demasiado fluidas, o bien el acercamiento de las cadenas grasas demasiado rígidas.

65 Un ejemplo de cuerpo graso utilizado tradicionalmente es la vaselina, cuyas cadenas largas de C-26 vienen a colocarse en interdigitación en las bicapas cerámicas de la capa córnea. Esta acción casi oclusiva induce una

disminución de la evaporación del agua a través de la capa córnea. Se pueden obtener acciones similares utilizando unos ésteres simétricos con cadenas largas, que tienen la ventaja de ser menos oclusivos que la vaselina y, en consecuencia, más agradables de utilizar. Entre los más conocidos, se pueden citar el miristato de miristilo, el palmitato de cetilo o el isoestearato de isoestearilo. Para este último, unos estudios han podido establecer que impide la transición de fase de los lípidos intercorneocitarios (de ortorrómbica a hexagonal) que se produce con el aumento de la temperatura (Caussin J, Gooris GS, Bouwstra JA, FTIR studies show lipophilic moisturizers to interact with stratum corneum lipids, rendering the more densely packed. *Biochim Biophys Acta*. 2008; 1778: 1517-24).

En numerosas fórmulas se encuentran todavía ésteres asimétricos constituidos por una cadena larga y por una o varias cadenas ramificadas más cortas. Estos ésteres acumulan las ventajas: mejora del tacto aportada por las cadenas ramificadas y función tampón con respecto a los espacios lipídicos intercorneocitarios. Un estudio llevado a cabo en capa córnea aislada muestra el efecto protector que ejercen ciertos ésteres asimétricos frente a las tensiones mecánicas asociadas con un estrés de deshidratación (Levi et al, *Int J Cosmet Sci*. 2010;32: 276-93). De hecho, en este estudio, los resultados indican, en particular, una buena eficacia del estearato de isocetilo estearoilo frente a la retracción de la muestra de capa córnea desecada por falta de humedad. Sin embargo, también se observó que los derivados que tienen unas cadenas grasas voluminosas tal como el estearato de isocetilo estearoilo podía conducir a una desorganización más o menos temporal de las estructuras lipídicas intercorneocitarias antes de ejercer su efecto estabilizador de las estructuras lamelares intercorneocitarias. Esto se observa en particular en la figura 1, en la que la aplicación tópica del estearato de isocetilo estearoilo incrementa, durante las primeras 4 horas, la retracción cutánea inducida por el estrés desecante.

Por ello, parece necesario disponer de una composición hidratante que no presente los inconvenientes asociados con la utilización de estos ésteres asimétricos de cadena larga.

El objetivo de la presente invención es aportar una contribución original a los tratamientos de las pieles secas.

En el curso de su investigación, los inventores demostraron que añadiendo al éster de estearato de isocetilo estearoilo una cantidad de β sitosterol igual o inferior al 5% en peso con respecto al éster, se mejora claramente la protección contra la deshidratación.

Se demostró en efecto, que en el enfoque biomecánico de la SC, que consiste en la evaluación del estado de tensión de la SC aislada deshidratada, la asociación del estearato de isocetilo estearoilo con el β sitosterol permite mejorar los 3 criterios considerados (véase la figura 2), es decir, disminuir la tensión máxima, la tensión mínima y el tiempo de hidratación.

De manera sorprendente e inesperada, se observó durante el estudio biomecánico de la SC que la adición al éster de estearato de isocetilo estearoilo y al β sitosterol, de un tercer grupo graso cosmético, el tri-2-etilhexanoato, está acompañada de una disminución, por una parte, del tiempo necesario para alcanzar el equilibrio y, por otra parte, de la tensión que se establece al final de este tiempo.

Por lo tanto, la ramificación en estos triglicéridos de cadena corta es indispensable para que la asociación de los tres cuerpos grasos, estearato de isocetilo estearoilo, de β sitosterol, y de tri-2-etilhexanoato de glicerilo, pueda permitir un funcionamiento optimizado de los espacios lipídicos intercorneocitarios en un entorno desecante.

La presente invención se refiere por lo tanto a la asociación ternaria lipídica siguiente: estearato de isocetilo estearoilo, β sitosterol y de tri-2-etilhexanoato de glicerilo, y más específicamente a la asociación ternaria en la que el betasitosterol representa del 0,1% al 5% en peso de la asociación.

Según una característica adicional de la presente invención, el estearato de isocetilo estearoilo y el tri-2-etilhexanoato de glicerilo están presentes en dicha asociación ternaria en unas proporciones másicas sustancialmente iguales.

Ventajosamente, la asociación ternaria lipídica según la invención consiste en:

- 5% de β -sitosterol;
- 47,5% de estearato de isocetilo estearoilo, y
- 47,5% de tri-2-etilhexanoato de glicerilo,

siendo los porcentajes en peso expresados con respecto al peso total de dicha asociación.

Otro objetivo de la presente invención prevé una composición emoliente que comprende del 1 al 20% de dicha asociación ternaria; siendo los porcentajes expresados en peso con respecto al peso total de dicha composición.

Descripción de las figuras

Las figuras 1 a 3 se refieren al modelo de estudio del estado de tensión de la SC aislada deshidratada:

- 5 - la figura 1 presenta el principio de medición de la evolución de las tensiones después de la aplicación de un emoliente,
- la figura 2 presenta los 3 criterios analíticos en cuestión: tensión máxima, tensión mínima y tiempo de hidratación (tiempo de acción para alcanzar el equilibrio),
- 10 - la figura 3 representa los resultados obtenidos para las serie siguiente:
 - control,
 - estearato de isocetilo estearoilo (ISS) = 1,
 - 15 • Betasitosterol + ISS = B1,
 - Betasitosterol + ISS + 2-etilhexanoato de glicerilo = B1T.

20 La deshidratación de la SC está asociada a diversos mecanismos tales como: el aumento de las fuerzas intermoleculares entre lípidos intercelulares, la modificación de las cadenas de las queratinas, y una reducción del volumen de agua de la SC. Estos fenómenos dan lugar a la modificación de sus propiedades biofísicas: grosor, elasticidad y tensión, que a su vez tienen consecuencias vitales para su integridad.

25 Basándose en los datos clínicos macroscópicos asociados a la sequedad cutánea, y considerando la SC como una película de superficie y un material, se propuso que sensaciones y apariencias de la SC están directamente relacionadas con sus propiedades mecánicas. De este modo, es posible describir y medir las sensaciones de incomodidad y de tensión a nivel cutáneo, o una apariencia agrietada de la SC, mediante unos descriptores biomecánicos de la SC.

30 Estos elementos llevaron al Solicitante a utilizar un modelo *in vitro* de SC aislado que permite estudiar las modificaciones de sus propiedades mecánicas en función de su nivel de hidratación. La medición de tensión cutánea permite definir una relación entre el estado de sequedad cutánea y el nivel de tensión cutánea así como la aparición de grietas. Además, la utilización de este modelo permite conocer con gran precisión el impacto de agentes activos en estas mediciones mecánicas y, en consecuencia, en el estado de hidratación de la capa córnea. (K. Levi, R. J. Weber, J. Q. Do y R. H. Dauskardt. International Journal of Cosmetic Science, 2010, 32, 276-293 Drying stress and damage processes in human stratum corneum) (K. Levi y R. H. Dauskardt. International Journal of Cosmetic Science, 2010, 32, 294-298 Application of substrate curvature method to differentiate drying stresses in topical coatings and human stratum corneum).

40 La composición según la invención permite una disminución del estrés o tensión cutánea, y, por lo tanto, una mejora de las sensaciones de rigidez de la piel y una disminución de las rugosidades, grietas y/o fisuras.

En un modo de realización particular de la invención, la composición comprende además uno o varios humectantes diferentes para completar la acción de la asociación ternaria lipídica.

45 En general, todos los enfoques que prevén fortalecer el aspecto funcional de los lípidos intercorneocitarios en unas condiciones desecantes se combinan generalmente en unas emulsiones con unos humectantes higroscópicos tales como el glicerol, la urea, sorbitol, y otros.

50 En otro modo de realización particular de la invención, la composición comprende además uno o varios ingredientes activos cosméticos o dermatológicos.

55 Se puede citar a título de ejemplo el tetrafosfato de di(guanosina-5') (GP4G), principio activo de biotecnología marina extraído del zooplancton artemia salina, conocido por su acción estimulante de la actividad mitocondrial y del metabolismo celular.

Preferentemente, las composiciones según la invención se administrarán por vía tópica.

Más preferentemente, las composiciones según la invención se presentan en forma de emulsión.

60 Podrá tratarse de productos para el cuidado y/o de maquillaje para la piel del cuerpo y/o de la cara.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a la utilización cosmética de la composición según la invención como agente hidratante para la piel.

65 Más particularmente, dicha composición está destinada a hidratar la epidermis, en particular la capa córnea. La presente invención prevé asimismo un procedimiento cosmético de hidratación de la piel que comprende la

aplicación sobre la piel de una composición emoliente según la invención.

Por último, otro objetivo de la presente invención es proporcionar una composición dermatológica que comprende dicha asociación ternaria lipídica para su utilización en el tratamiento de la sequedad cutánea patológica.

Por "sequedad cutánea patológica" se entiende en el sentido de la presente invención, cualquier tipo de sequedad cutánea, ya esté directamente relacionada con la patología de la piel, ya sea el resultado del tratamiento dermatológico de esta última.

Más particularmente, dicha composición está destinada a mejorar los síntomas de cualquier forma de sequedad cutánea patológica, en términos de apariencia tal como la rugosidad o de percepciones asociadas (prurito, rigidez).

Ejemplos

Cuidado hidratante:

Designación INCI	Porcentaje	Función
Agua purificada	CS 100%	
Glicerina	3	Humectante
EDTA disódico	0,1	Agente complejante
Fenoxietanol	0,35	Conservante
Poliacrilato-13 y poliisobuteno y polisorbato 20 y agua	1	Gelificante, agente estabilizante
Estearato de glicerilo y Estearato PEG-100	4	Emulsionante
Alcohol cetílico	1	Factor de consistencia
Triglicéridos Caprílico/cáprico	6	Emoliente
Parafina líquida	4	Emoliente
Carbonato de dicaprililo	4	Emoliente
Asociación ternaria lipídica (B 5% - 1 47,5% - 47,5% T)	3%	Activo
Perfume	0,1	Perfume

Suero de cuidado hidratante:

Designación INCI	Porcentaje	Función
Agua	CS 100%	
Glicerina	3	Humectante
EDTA disódico	0,1	Agente complejante
Glicol	0,3	Humectante
Poliacrilato de sodio	1	Gelificante, agente estabilizante
Dimeticona	4	Emoliente
Alcohol miristílico y glucósido de miristilo	2	Factor de consistencia
Acido benzoico	0,3	Conservante
Asociación ternaria lipídica (B 5% - 1 47,5% - T 47,5%)	6%	Activo
Perfume	0,1	Perfume

Evaluación

El enfoque mecánico utilizado en este caso, consiste en medir las tensiones mecánicas inducidas dentro de una SC aislada y sometida a un estrés de deshidratación en una cámara ambiental.

La muestra de SC procedente de explantes de piel humana fue aislada por digestión enzimática. Se colocó en una lámina de borosilicato a la que se adhiere de forma natural.

La SC, hidratado inicialmente al 100%, se colocó entonces en una atmósfera con una tasa de higrometría del 7%. A continuación, la SC es sometida a una deshidratación progresiva, durante la cual se realizan mediciones de tensión de la SC cada 15 minutos durante 8 horas utilizando un aparato de medición de tensiones. En la deshidratación, debido en particular a su pérdida de volumen de agua, la capa córnea se contrae. Teniendo en cuenta las diferencias que existen entre sus propiedades mecánicas y las del soporte (lámina), este último se curva. Por medio de este radio de curvatura, medido con un interferómetro laser, es posible entonces calcular el estado de tensión/estrés a partir de la ecuación de Stoney. Los datos iniciales corresponden a una medición de variación de curvatura del conjunto (lámina de borosilicato + SC). El cálculo de los parámetros biomecánicos de tensión de la SC, tales como la tensión, es posible debida al conocimiento de las propiedades biomecánicas la lámina de borosilicato, a su espesor, así como al espesor de la SC (véase metodología figura 1; y referencia

bibliográfica K. Levi, et al., IJCS 2010).

5 Esta primera cinética permite conocer el comportamiento de la SC no tratada. A continuación, el conjunto (SC + lámina) es puesto de nuevo a una tasa de higrometría del 100% durante 2 horas y después se incuba en los diversos tratamientos durante 5 minutos. Se deposita una película de 50 μm : con la ayuda de un filmógrafo con espiral para los emolientes fluidos y con la ayuda de una lámina de depósito en cuanto a las cremas. Al final de este periodo, el conjunto se coloca de nuevo a una tasa de humedad del 7% para una cinética de deshidratación hasta la obtención de una estabilización de las mediciones (generalmente de 8 a 12 horas). La cinética de desarrollo de las tensiones dentro de la SC sometida al estrés de deshidratación se realizó y se comparó con el control "Agua", que corresponde a la condición sin tratamiento.

Descripciones de la composición de las mezclas

15 1: 100% de estearato de isocetilo estearoilo (ISS)
 B1: Betasitosterol (5%) + ISS (95%)
 B1T: Betasitosterol (5%) + ISS (47,5%) + tri-2- etilhexanoato de glicerilo (47,5%)

Interpretación de las curvas, conclusión

20 En la figura 3, el control corresponde a la SC no tratada antes de la cinética de deshidratación (-◇-). Se representan las mediciones de las tensiones mecánicas dentro de la SC (MPa) en función de la cinética de deshidratación (h). Estas tensiones aumentan con la caída de la tasa de higrometría, en función del tiempo, hasta alcanzar una meseta.

25 Cuando la SC está tratada previamente con 100% de ISS (1 - -□-), la curva muestra una tensión máxima que es momentáneamente superior al control, pero que cae rápidamente (comenzando después de 3 horas de deshidratación) para alcanzar una meseta de tensión mínima después de 2 horas.

30 Cuando el ISS se completa con 5% de betasitosterol (B1 - -Δ-) y luego con 47,5% de tri-2etilhexanoato de glicerilo, la meseta de tensión mínima se reduce aún más y se alcanza más rápidamente.

La asociación en forma de trío es la más eficaz para limitar la generación de tensiones mecánicas dentro de la SC en curso de desecación (B1T - -○-).

35 Se ha demostrado así que esta asociación impide la contracción de la capa córnea en condición de sequedad, moderando al mismo tiempo la desestabilización de los espacios lipídicos que genera el éster de estearato de isocetilo estearoilo. Comparando las curvas de la figura 3, se constata que la adición de 5% en peso de β sitosterol en el éster asimétrico no sólo evita el exceso de tensión debido al espacio ocupado por el éster, sino que también permite reducir este último a un nivel significativamente más bajo que el estado de equilibrio. En el presente modelo experimental, se alcanza este estado de equilibrio al cabo de un intervalo de tiempo comprendido entre 3 y 5 horas según los tratamientos y corresponde con toda probabilidad al tiempo necesario para la penetración de las sustancias emolientes en los espacios lipídicos intercorneocitarios para estabilizar estos últimos.

45 Por razones de solubilidad, la proporción de β -sitosterol dentro de dicha asociación no debe ser superior al 5%. Este valor de 5% aparece por consiguiente como el mejor compromiso referente a la eficacia de un producto.

50 La utilización de la composición B1T [ISS (47,5%), β -sitosterol (5%), tri-2-etilhexanoato de glicerilo (47,5%)] permite alcanzar el mínimo de tensiones más rápidamente que una composición B1 o 1 (figura 3).

REIVINDICACIONES

- 5 1. Asociación ternaria lipídica que consiste en β -sitosterol, estearato de isocetilo estearoilo y tri-2-etilhexanoato de glicerilo, en la que el β -sitosterol está presente a razón de 0,1% a 5% en peso de dicha asociación.
2. Asociación ternaria lipídica según la reivindicación 1, caracterizada por que el estearato de isocetilo estearoilo y el tri-2-etilhexanoato de glicerilo están presentes en unas proporciones másicas sustancialmente iguales.
- 10 3. Asociación ternaria lipídica según una de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizada por que presenta la composición siguiente:
- 5% de β -sitosterol
 - 47,5% de estearato de isocetilo estearoilo, y
 - 47,5% de tri-2-etilhexanoato de glicerilo
- 15 siendo los porcentajes expresados en peso con respecto al peso total de dicha asociación.
- 20 4. Composición emoliente que comprende del 1 al 20% de la asociación tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 3; siendo los porcentajes expresados en peso con respecto al peso total de dicha composición.
- 25 5. Composición según la reivindicación 4, caracterizada por que comprende además uno o varios agentes humectantes.
- 30 6. Composición según una de las reivindicaciones 4 o 5 caracterizada por que comprende además otro agente activo cosmético y, en particular el tetrafosfato de di(guanosina-5') (GP4G).
7. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, caracterizada por que se presenta en forma de una emulsión.
- 35 8. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, caracterizada por que se presenta en forma de un producto para el cuidado y/o de maquillaje de la piel del cuerpo o de la cara.
9. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8 para su utilización como agente hidratante para la piel.
- 40 10. Composición según la reivindicación 9 para su utilización como agente hidratante de la epidermis, en particular la capa córnea.
11. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8 para su utilización en el tratamiento de la sequedad cutánea patológica.
- 45 12. Composición según la reivindicación 11, caracterizada por que la composición está destinada a mejorar los síntomas de cualquier forma sequedad cutánea patológica.

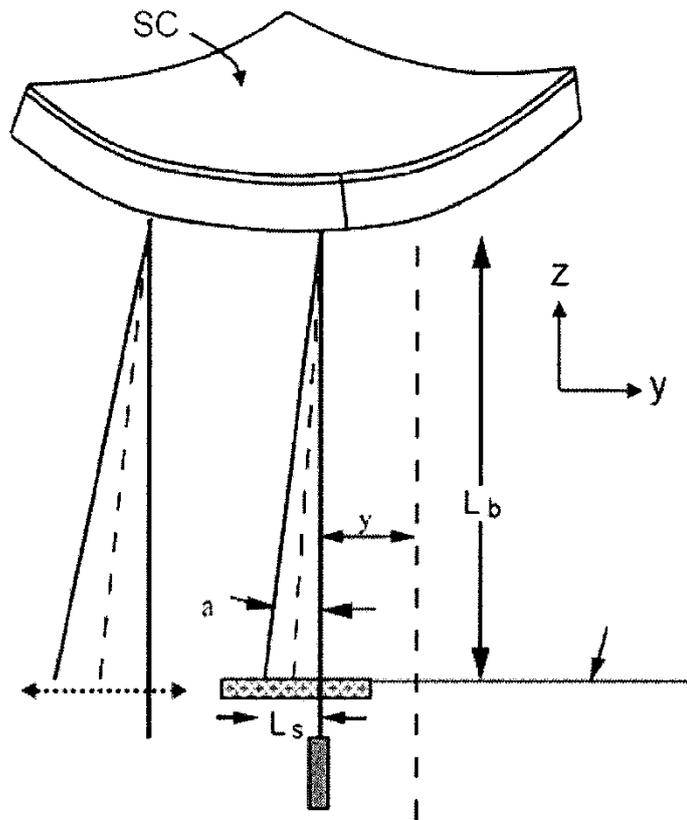


FIGURA 1

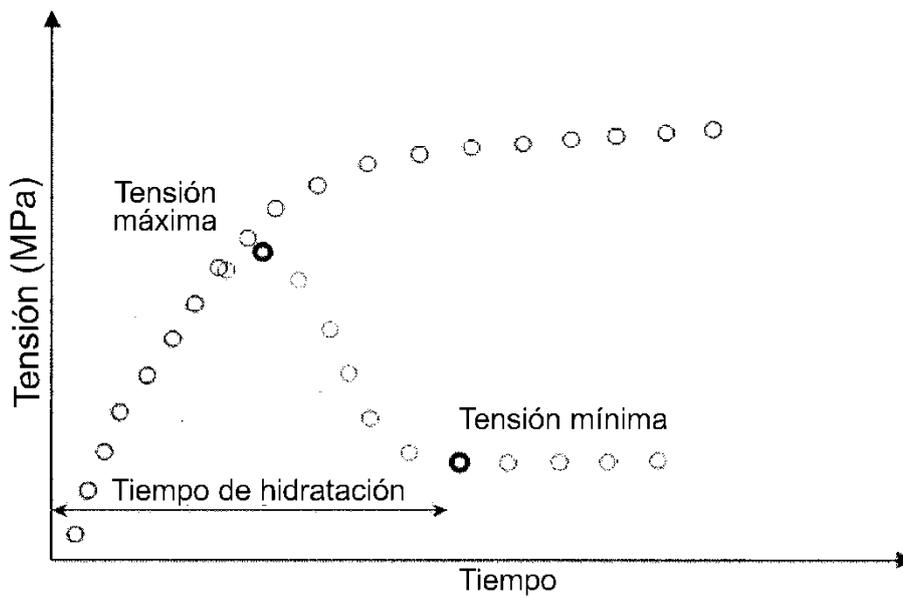


FIGURA 2

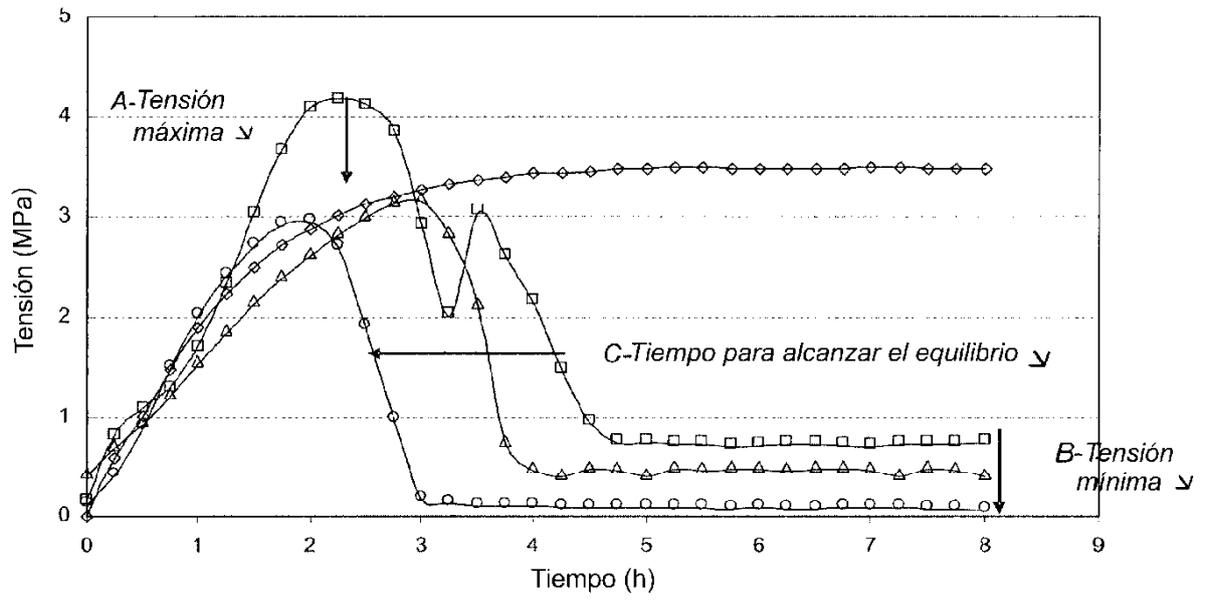


FIGURA 3