

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 708 361**

51 Int. Cl.:

**C07D 239/545** (2006.01)  
**A01N 43/54** (2006.01)  
**A01P 3/00** (2006.01)  
**A61P 31/10** (2006.01)  
**A61K 9/12** (2006.01)  
**A61K 9/70** (2006.01)  
**A61K 9/06** (2006.01)  
**A61P 9/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.03.2011 PCT/RU2011/000140**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **14.06.2012 WO12078070**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.03.2011 E 11847307 (3)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.11.2018 EP 2650285**

54 Título: **Fungicida**

30 Prioridad:

**06.12.2010 RU 2010149979**

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

**09.04.2019**

73 Titular/es:

**TETS, VIKTOR VENIAMINOVICH (50.0%)**  
**ul. Lensoveta, d. 27, kv. 95**  
**Saint Petersburg 196066, RU y**  
**TETS, GEORGY VIKTOROVICH (50.0%)**

72 Inventor/es:

**TETS, VIKTOR VENIAMINOVICH;**  
**TETS, GEORGY VIKTOROVICH y**  
**KRUTIKOV, VIKTOR IOSIFOVICH**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 708 361 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

Fungicida

5 **Campo técnico**

La invención se refiere a fungicidas y puede usarse para tratar enfermedades causadas por los hongos y también para prevenir daños a varios materiales y productos agrícolas por los hongos.

10 **Antecedentes de la técnica**

Uno de los problemas más serios de la medicina moderna, la ciencia veterinaria y el crecimiento vegetal se conoce por consistir en hongos, enfermedades bacterianas y víricas, muchas de las cuales son extremadamente difíciles de combatir. Dicha dificultad se debe a la efectividad insuficiente de las preparaciones existentes y la rápida variabilidad de los microbios que conduce a la creación de formas resistentes, véase Fidel P.L. Jr, Vazquez J.A., Sobel J.D. *Candida glabrata: review of epidemiology, pathogenesis and clinical disease with comparison to C.albicans* 1999, 1:80-96. White T. *Antifungal drug resistance in Candida albicans* ASM News 8:427-433.

Los problemas similares persisten en la ciencia veterinaria y en la industria, donde el daño a los productos causados por el desarrollo y la propagación de microorganismos es muy común. Las preparaciones más conocidas para tratar las enfermedades fúngicas son la nistatina, la anfotericina B, el fluconazol y la terbinafina (Encyclopaedia of drugs RLS-2009, RLS (Registro de Medicinas de Rusia), 2009, Moscú, pág. 928). Sin embargo, cada una de las preparaciones mencionadas anteriormente tiene ciertas desventajas. Aunque el fluconazol tiene un amplio espectro de actividad, su efecto es principalmente fungistático [Pharmaceutical microbiology. Ed. por W.B. Hugo y A.D. Russel Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1987, 511 p]. El fluconazol también se usa para prevenir los daños a plantas y productos agrícolas por los hongos. El fluconazol también se conoce para su uso en el archivo para el tratamiento del papel. La terbinafina no destruye los hongos tipo levadura. Los hechos mencionados anteriormente dificultan el uso de dichas preparaciones para tratar pacientes con un sistema inmunitario debilitado. La nistatina es otra preparación popular. Su principal desventaja consiste en su baja actividad contra los hongos multicelulares. La preparación antifúngica más activa es la anfotericina B, sin embargo, es extremadamente tóxica y es poco tolerada por los pacientes durante el tratamiento de varias micosis.

La preparación de fluconazol - 2-(2,4-difluorofenil)-1,3-bis(1N-1,2,4-triazol-1-il)-2-propanol (<http://en.wikipedia.org/wiki/Fluconazole>) - se tomó como un prototipo de la presente invención.

35 **Sumario de la invención**

El objeto de la invención es crear una preparación eficaz que tenga actividad antifúngica con un amplio espectro de acción.

De acuerdo con la invención se proporciona un fungicida creado a través de la síntesis de acuerdo con el método de preparación según se define en la reivindicación 1.

La invención se refiere además al uso del fungicida como un producto farmacéutico, en particular, en el tratamiento de enfermedades causadas por los hongos.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona una preparación farmacéutica que incluye el fungicida.

Otros aspectos de la invención se refieren al uso del fungicida para tratar y prevenir los hongos que dañan el papel, la madera y los tintes o para tratar y prevenir los hongos que causan enfermedades de las plantas y dañan los productos agrícolas.

**Breve descripción de los dibujos**

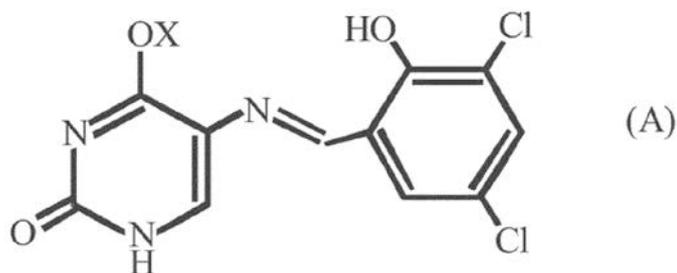
La invención se explica adicionalmente, a modo de ejemplo, haciendo referencia a los siguientes dibujos, en los que:

la figura 1 muestra una dinámica promedio de la concentración del principio de la invención en el plasma sanguíneo de animales experimentales después de administrar el principio de la invención (formas A y B) en forma de supositorios vaginales;

la figura 2 muestra curvas farmacocinéticas promedio de la concentración del principio de la invención en el plasma sanguíneo de los animales experimentales durante la administración oral en forma de cápsulas.

Ejemplo comparativo- Síntesis de la forma (A)

La forma (A) de la sal de sodio de 2,4-dioxo-5-(2-hidroxi-3,5-diclorobencilideno)amino-1,3-primidina se obtiene de la siguiente manera.



7 g de sosa cáustica (0,175 mol) diluidos en 350 ml de agua se añadieron a 21,5 g de 5-aminouracilo (0,17 mol). Se calentó la mezcla en un baño de agua hirviendo hasta que el 5-aminouracilo se disolvió totalmente. Después se añadieron 32 g de aldehído 3,5-diclorosalicílico (0,17 mol) disuelto en 150 ml de etanol caliente en porciones a la masa de la reacción a la temperatura del baño de agua hirviendo mientras que se agitaba. Para el fin de la transferencia cuantitativa de aldehído en el matraz de reacción, el recipiente en el que se disolvió se lavó con 50 ml de etanol. Un sedimento de color rojo anaranjado precipitó en el matraz. A continuación, la masa de la reacción se agitó durante 30 minutos más en el baño de agua y se enfrió gradualmente hasta la temperatura ambiente. Se filtró el resto obtenido, se lavó con 300 ml de etanol y se secó. Se destilaron 600 ml de etanol acuoso fuera del filtrado mediante un evaporador giratorio. La mezcla restante se filtró mediante un filtro de vidrio para obtener 75,5 g del compuesto meta.

El rendimiento del producto meta fue 98 % del posible rendimiento teórico.

Las sales de potasio, litio y aluminio de 2,4-dioxo-5-(2-hidroxi-3,5-diclorobencilidieno)amino-1,3-pirimidina se obtienen de una manera similar.

Ejemplo - Síntesis de la forma (B)

La forma (B) de la sal de sodio de 2,4-dioxo-5-(2-hidroxi-3,5-diclorobencilidieno)amino-1,3-pirimidina se obtiene de la siguiente manera.

0,4 g de sosa cáustica y 100 ml de etanol al 90 % se colocaron en un matraz. La mezcla se calentó a 40 °C hasta que la sosa cáustica se disolvió completamente. Después se eliminó el carbonato sódico y el cloruro sódico no disueltos de la masa de la reacción mediante filtración. 12,7 g de 5-aminouracilo se añadieron en porciones a la solución obtenida a 40 °C. La masa de la reacción obtenida se agitó en un baño de agua hirviendo hasta que el aminouracilo se disolvió totalmente. Al mismo tiempo, 19,1 g de aldehído 3,5-diclorosalicílico se disolvieron en 400 ml de etanol al 90 %. La solución obtenida se añadió gota a gota a una solución de sal de sodio de 5-aminouracilo mientras que se agitaba a la temperatura del baño de agua hirviendo. Un sedimento de color rojo anaranjado comenzó a precipitar casi inmediatamente. Después de añadir el volumen completo de la solución alcohólica de aldehído, la masa de la reacción se calentó durante 0,5 h más en un baño de agua hirviendo. Después de enfriar la masa de la reacción a temperatura ambiente, se filtró el sedimento obtenido, se lavó con 100 ml de etanol al 96 % y se secó. El rendimiento del producto meta fue 98 %.

La forma (B) de otras sales de 2,4-dioxo-5-(2-hidroxi-3,5-diclorobencilidieno)amino-1,3-pirimidina se obtienen de una manera similar.

Se usan varias soluciones y otras formas preparadas con base en el fungicida de la invención para combatir los hongos.

Los compuestos farmacéuticos para tratar enfermedades causadas por los hongos que pueden ser fabricados a partir del principio de la invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, cargas farmacéuticamente aceptables, adyuvantes y transportadores. Los principios que pueden usarse en los compuestos con el principio de la invención pueden incluir polivinilpirrolidona, metilcelulosa, oxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y algunos otros principios: almidón de maíz, talco, caolín, bentonitas, aerosil, azúcar de remolacha, azúcar de leche, cloruro de sodio, bicarbonato de sodio y algunos otros.

Las sales farmacéuticamente aceptables, la carga farmacéuticamente aceptable, el adyuvante o el transportador pueden incluir iones intercambiables, óxido de aluminio, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, soluciones tamponantes tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezcla parcial de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales y electrolitos, tales como sulfato de protamina, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, cloruro de sodio, sales de zinc, dióxido de silicio coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, cera, polímeros de bloque de polietileno-polipropileno y lanolina.

Las preparaciones farmacéuticas que contienen el principio de la invención pueden administrarse por vía oral, por

vía parenteral por medio de una pulverización, por vía local, a través del recto, por vía nasal, por vía lingual, por vía vaginal o mediante implantes.

5 Los agentes farmacéuticos basados en la invención pueden fabricarse como una preparación estéril para inyecciones, tanto como una solución acuosa como una suspensión en aceite. Dicha suspensión puede crearse mediante un método conocido empleado para producir dichas formas de fármacos, usando cualquier detergente adecuado y otros principios auxiliares (Tween 80). Cualquier principio aceptable por vía parenteral no tóxica, por ejemplo, 1,3-butanodiol, puede usarse como un disolvente o base líquida para la preparación estéril producida como una solución o una suspensión. Manitol, agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio pueden usarse como transportadores y disolventes aceptables. Para crear una solución oleosa del principio se deben usar aceites vegetales no volátiles que se usan tradicionalmente para obtener soluciones o suspensiones oleosas. Cualquier aceite neutro no volátil es adecuado para este fin, incluyendo mono y diglicéridos sintéticos, así como aminoácidos. Para la creación de preparaciones de inyección se pueden usar ácido oleico y glicéridos, aceite de oliva o de ricino, en particular, sus derivados polioxietilados. Las soluciones y suspensiones oleosas también pueden comprender alcoholes de cadena larga u otros principios similares como estabilizadores y detergentes.

10 Las preparaciones farmacéuticas basadas en la invención se pueden administrar por vía oral, en cualquier dosificación y forma aceptable para la administración oral, incluyendo cápsulas, píldoras, soluciones y suspensiones acuosas. Para las píldoras, se puede usar como cargas lactosa y almidón de maíz. El estearato de magnesio se puede usar como un aditivo de proceso. Si la preparación para la administración oral se fabrica como una cápsula, entonces se usan como cargas lactosa y almidón de maíz. Si el fármaco se fabrica como una suspensión acuosa, entonces se pueden añadir al principio activo varios emulsionantes y agentes que proporcionan un sabor dulce, un olor y color agradables a la medicina.

25 Las preparaciones farmacéuticas basadas en la invención se pueden prescribir como supositorios para la administración rectal o vaginal. Estas formas de fármacos se pueden fabricar mezclando el principio de la invención con una carga no irritante adecuada que permanece dura a temperatura ambiente y se vuelve blanda a la temperatura rectal o vaginal. Se pueden usar como cargas la manteca de cacao, la lactosa y el almidón de maíz.

30 En preparaciones previstas para la aplicación en la piel, el principio activo debería combinarse con una base para pomada adecuada que puede contener el principio activo en forma disuelta o como una suspensión. La base para pomada puede incluir aceites minerales, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, una mezcla de polioxietileno y polioxipropileno, cera emulsionante y agua, así como varias cremas. Las preparaciones farmacéuticas basadas en el principio de la invención pueden usarse también para segmentos del intestino grueso en forma de supositorios rectales o cualquier otra forma adecuada de medicina.

35 El principio de la invención puede usarse también para fabricar dichas formas médicas para el uso externo como escayolas, pulverizaciones nasales o inhaladores. Dichas formas médicas pueden fabricarse mediante tecnologías ya existentes que se usan para fabricar dichas formas. La fase líquida para disolver el principio de la invención puede realizarse como una solución isotónica de cloruro de sodio (solución fisiológica); el estabilizador puede realizarse como alcohol bencílico o cualquier otro principio adecuado; el activador de la absorción puede realizarse como fluorocarburos para aumentar la biodisponibilidad.

40 La preparación preparada en la base del principio de la invención se puede usar en dosis de 0,01 a 25 mg del principio activo por 1 kilogramo de peso del paciente, de 1 a 5 veces cada 24 horas.

Las formas prolongadas con acción mejorada del principio activo pueden obtenerse con base en liposomas o complejos con ácido poliláctico.

50 El principio fungicida de la invención también puede usarse para tratar animales y para combatir los hongos que dañan varios materiales, cultivos y productos agrícolas.

Ejemplos de estudios de la actividad biológica de preparaciones fabricadas con base en el principio fungicida de la invención.

55 **Ejemplo 1. Descubrimiento de la concentración de inhibición mínima del principio de la invención (formas A y B) hacia hongos unicelulares.**

60 Los hongos crecieron en agar de Sabouraud. El efecto del principio se evaluó mediante el método de dilución en serie.

Los datos obtenidos muestran que la actividad del agente de la invención es más alto que el de la preparación usada para la comparación.

65 **Ejemplo 2. Descubrimiento de la concentración de inhibición mínima del agente de la invención hacia hongos multicelulares.**

Los datos obtenidos demuestran una actividad elevada del agente de la invención, que es significativamente más alto que la actividad de la preparación usada para la comparación.

5 **Ejemplo 3. Evaluación del efecto fungicida.**

Las cepas de hongos del género *Candida* (cepa 15 de *Candida albicans*) que son resistentes a los agentes desinfectantes y *Trichophyton* (*Trichophyton gypseum*), que se cultivaron en agar de Sabouraud, se usaron como microorganismos de ensayo.

10

Las formas A y B se disolvieron en agua destilada estéril.

El método de las diluciones en serie en microplacas se usó en el experimento. El principio disuelto se tituló en el medio de cultivo, después los microorganismos de ensayo se introdujeron y después de ciertos intervalos de tiempo de desinfección se añadió el neutralizador, es decir, una solución al 0,1 % de ácido cítrico. Después de la exposición durante 1-2 minutos, los contenidos de cada pocillo se colocaron en placas para medios de cultivo sólidos.

15

Se estudiaron las siguientes concentraciones del principio: 0,1 - 0,05 - 0,025 - 0,0125 % del fármaco para la duración de la acción de 1, 3, 5, 10, 20, 30 minutos y 1,0 - 1,5 - 3,0 y 24 h.

20

Todas las inoculaciones se incubaron a una temperatura óptima durante 24 horas.

El efecto fungicida se evaluó de acuerdo con la presencia o ausencia de microorganismos que crecen en los medios de cultivo.

25

Se obtuvieron los siguientes resultados: el principio de la invención en las formas A y B destruye los hongos del género *Trichophyton* en una concentración del 0,1 % y del género *Candida* en una concentración del 0,025 % en el tiempo de exposición de 24 h.

30

La preparación que se usó para la comparación no destruyó los microbios en las condiciones mencionadas anteriormente. Dicho hecho soporta los datos que muestran que la preparación usada para la comparación solo tiene efecto fungistático.

35 **Ejemplo 4. Estudio de la concentración del principio de la invención en el plasma sanguíneo de animales experimentales después de administrar el principio de la invención (formas A y B) en forma de supositorios vaginales.**

La dinámica promedio de la concentración C del principio de la invención, para ambas formas A y B, en el plasma sanguíneo de los animales experimentales después de la administración de la preparación (en coordenadas lineales) no depende de la forma (A o B).

40

La dispersión de los valores individuales fue moderada: el coeficiente de variación CV ascendió a 18-42 %.

Por lo tanto, la administración vaginal del principio proporciona no solo efecto local, sino que también asegura la introducción del principio en la circulación sanguínea general.

45

**Ejemplo 5. Concentración del principio de la invención en el plasma sanguíneo de los animales experimentales durante la administración oral en forma de cápsulas.**

Los resultados de las mediciones de la concentración C del principio en el plasma sanguíneo de los conejos durante la administración oral (cápsulas de 0,15 g) se muestran en la figura en forma de curvas farmacocinéticas promedio, y no dependen de la forma del principio de la invención.

50

Después de la administración el principio comenzó a entrar en la circulación sanguínea general después de aproximadamente 15 minutos; después de 2 horas la concentración del principio en la sangre alcanzó su máximo (aproximadamente 160 µg/ml); después se eliminó gradualmente del organismo y 24 horas después de su administración la presencia detectada del principio en el plasma sanguíneo fue mínima (aproximadamente 20 µg/ml). La dispersión de los valores individuales fue moderada: el coeficiente de variación CV ascendió a 8-22 %.

55

60 **Ejemplo 6. Efecto del fungicida de la invención en los hongos que causan enfermedades en las plantas y dañan los productos agrícolas.**

Se usaron varios hongos en el experimento - formas vegetativas y esporas de *Alternaria alternata*, *Fusarium moniliforme*, *Botrytis* spp. que causan enfermedades de plantas y daños a los productos agrícolas.

65

Las propiedades biocidas se ensayaron en esporas de cultivos de hongos con densidad óptica de la dosis inoculada

p E=0,310.

**Ejemplo 7. Efecto del fungicida de la invención en los hongos que dañan el papel, la madera y los tintes de los mismos.**

5 Se usaron varios hongos en el experimento - formas vegetativas y esporas de *Aspergillus niger*, *Penicillium ochrochloron* que dañan el papel, la madera y los tintes de los mismos.

10 Las propiedades biocidas se ensayaron en esporas de cultivos de hongos con densidad óptica de la dosis inoculada p E=0,310.

15 En particular, los ejemplos proporcionados confirman una actividad elevada del fungicida de la invención en la forma B hacia los hongos que causan enfermedades de los animales y las plantas, y dañan los productos agrícolas y varios materiales.

20 Por lo tanto, los resultados de los estudios del principio de la invención demuestran que tiene actividad antifúngica de amplio espectro, afecta a los hongos y esporas unicelulares y multicelulares de los mismos (*Trichophyton* y *Aspergillus*), afecta a las cepas que son resistentes a los desinfectantes y tiene efecto fungicida. El principio no solo tiene efecto local sino que entra en la circulación sanguínea general en varias formas de administración.

Resultados del descubrimiento de la concentración de inhibición mínima del principio de la invención (formas A y B) hacia hongos unicelulares

Tabla 1

| Principio  | Concentración de inhibición mínima (µg/ml) |                    |                  |                        |                      |
|------------|--|--------------------|------------------|------------------------|----------------------|
|            | <i>C. albicans</i>                         | <i>C. glabrata</i> | <i>C. krusei</i> | <i>C. parapsilosis</i> | <i>S. cerevisiae</i> |
| Fluconazol | 2  | 64                 | 32               | 0,250                  | 0,125                |
| A          | 1  | 0,125              | 1                | 0,250                  | 0,125                |
| B          | 1  | 0,250              | 1                | 0,125                  | 0,125                |

25 Resultados del descubrimiento de la concentración de inhibición mínima del agente de la invención hacia hongos multicelulares

Tabla 2

| Tipo de hongos multicelulares | Concentración de inhibición mínima (MIC, µg/ml) |   |   |
|-------------------------------|---|---|---|
|                               | Fluconazol                                      | A | B |
| <i>Aspergillus</i>            | 64  | 2 | 2 |
| <i>Mucor</i>                  | 64  | 1 | 1 |

30 Efecto del fungicida de la invención en los hongos que causan enfermedades en las plantas y dañan los productos agrícolas

Tabla 3

| Esporas de hongos (una mezcla) | Concentración (biocida) de inhibición mínima del principio (µg/ml) |     |            |
|--------------------------------|--|-----|------------|
|                                | A  | B   | Fluconazol |
| <i>A. alternata</i>            | 4,0  | 2,0 | 32         |
| <i>F. moniliforme</i>          | 8,0  | 4,0 | 64         |
| <i>Botrytis spp</i>            | 8,0  | 4,0 | 64         |

35 Efecto del fungicida de la invención en los hongos que dañan el papel, la madera y los tintes de los mismos

Tabla 4

| Esporas de hongos (una mezcla)                           | Concentración (biocida) de inhibición mínima (MIC) del principio (µg/ml) |     |            |
|--|--|-----|------------|
|  | A  | B   | Fluconazol |
| <i>Aspergillus niger</i> <i>Penicillium ochrochloron</i> | 2,0  | 1,0 | 64         |
|  | 8,0  | 4,0 | 64         |

**REIVINDICACIONES**

1. Un método de preparación de un fungicida que incluye las etapas de:
  - 5 (i) mezclar 4 g de NaOH y 100 ml de etanol al 90 % y calentar las mezclas hasta que el NaOH se disuelve totalmente, limpiar la solución de NaOH del carbonato sódico y el cloruro sódico no disueltos mediante filtración, preparar una solución de una sal de 5-aminouracilo añadiendo 12,7 g de 5-aminouracilo a la solución de NaOH a una temperatura de 40 °C y después agitar en un baño de agua hirviendo hasta que el 5-aminouracilo se disuelve totalmente;
  - 10 (ii) añadir gota a gota una solución de 19,1 g de aldehído 3,5-diclorosalicílico 400 ml en etanol al 90 % a la solución de la etapa (i) mientras que se agita en agua hirviendo y se mantiene el calentamiento durante 0,5 h después de añadir la solución de aldehído total; y
  - (iii) aislar el precipitado resultante de la mezcla de reacción después del enfriamiento a temperatura ambiente, lavar el precipitado con 100 ml de etanol al 96 % y secar.
- 15 2. Un fungicida preparado por el método de la reivindicación 1.
3. El fungicida de la reivindicación 2 para su uso como un producto farmacéutico.
- 20 4. El fungicida de la reivindicación 2 para su uso en el tratamiento de enfermedades causadas por hongos.
5. Una preparación farmacéutica que contiene el fungicida de la reivindicación 2.
- 25 6. Uso del fungicida de la reivindicación 2 para tratar y prevenir los hongos que dañan el papel, la madera y los tintes.
7. Uso del fungicida de la reivindicación 2 para tratar y prevenir los hongos que causan enfermedades de las plantas y dañan los productos agrícolas.
- 30 8. Fungicida de la reivindicación 2 para el uso en el tratamiento y prevención de infecciones fúngicas en un animal.
9. Uso no terapéutico del fungicida de la reivindicación 2 para prevenir o inhibir el crecimiento de un hongo.
- 35 10. El fungicida de la reivindicación 2 para el uso en la prevención o inhibición terapéutica del crecimiento de un hongo.

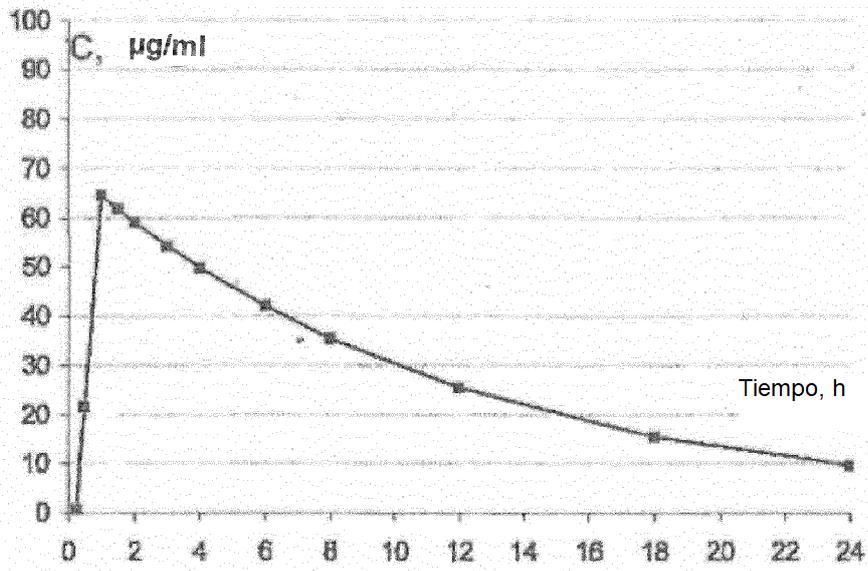


Fig. 1

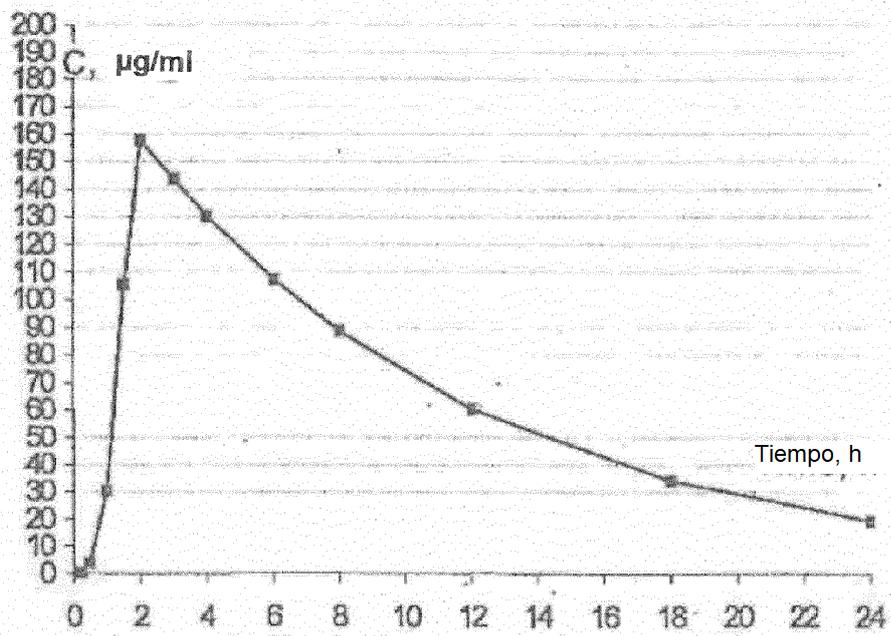


Fig. 2