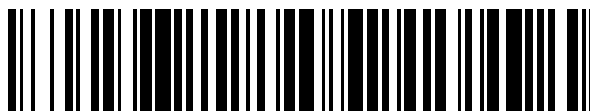


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 750 873**

51 Int. Cl.:

A61K 31/327 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/06 (2006.01)

A61P 17/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.08.2016 PCT/EP2016/070036**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.03.2017 WO17036897**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.08.2016 E 16757018 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2019 EP 3340975**

54 Título: **Formulación para el tratamiento del acné**

30 Prioridad:

28.08.2015 US 201562211060 P
02.10.2015 EP 15188210

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.03.2020

73 Titular/es:

NOURYON CHEMICALS INTERNATIONAL B.V.
(100.0%)
Velperweg 76
6824BM Arnhem , NL

72 Inventor/es:

OPSAHL, ROSS CHRISTIAN y
BUTUC, STELUTA GINA

74 Agente/Representante:

DÍAZ DE BUSTAMANTE TERMINEL, Isidro

ES 2 750 873 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

Formulación para el tratamiento del acné.

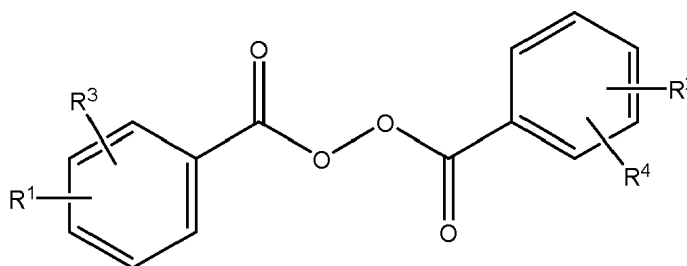
- 5 La presente invención se refiere a un peróxido orgánico para el tratamiento del acné y a una formulación para el tratamiento de la piel que comprende este peróxido orgánico.

10 El acné vulgar es un trastorno crónico de los folículos (aparatos) pilosebáceos que se caracteriza por comedones (puntos negros), pápulas, pústulas, quistes, nódulos y, a menudo, cicatrices que aparecen en las regiones más visibles de la piel, en particular el rostro, el pecho, la espalda y a veces el cuello y la parte superior de los brazos. El acné afecta al 90 % de todos los adolescentes y a muchos hombres y mujeres de edad avanzada. El acné es causado por bacterias, tales como *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), *Staphylococcus epidermidis* (ATCC 12228) y *Propionibacterium acnes* (ATCC 6919).

El peróxido de dibenzoilo es un principio activo bien conocido en formulaciones para el tratamiento del acné. Es capaz de inhibir la proliferación de las bacterias mencionadas anteriormente.

- 15 Sorprendentemente, ahora se ha descubierto que la sustitución del peróxido de dibenzoilo con grupos alquilo o alcoxi da como resultado una actividad antimicrobiana aún mejor contra estas bacterias.

Por lo tanto, la presente invención se refiere a la utilidad de un peróxido con la fórmula



- 20 en la que R¹ se selecciona de entre grupos alquilo lineales y ramificados con 1-4 átomos de carbono, y R², R³ y R⁴ se seleccionan de entre hidrógeno y grupos alquilo lineales y ramificados con 1-4 átomos de carbono, para destruir y/o inhibir la proliferación de *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), *Staphylococcus epidermidis* (ATCC 12228) y *Propionibacterium acnes* (ATCC 6919) y, en consecuencia, para el tratamiento del acné.

La invención también se refiere a una formulación para el tratamiento de la piel que comprende dicho peróxido, agua y un sistema dispersante.

- 25 En una realización preferida, R¹ y R² son ambos grupos metilo, ambos grupos butilo terciarios o grupos n-butilo, mientras que R³ y R⁴ son preferentemente hidrógenos.

En una realización aún más preferida, R¹ y R² están ambos situados en la posición para.

En una realización más preferida, el peróxido es peróxido de di(4-metilbenzoilo).

El peróxido es sólido a temperatura ambiente y tiene forma de partículas.

- 30 En una realización preferida, el 99 % de las partículas de peróxido (d₉₉) tienen un diámetro o menos de 75 micras, más preferentemente menos de 50 micras, más preferentemente menos de 25 micras, incluso más preferentemente menos de 10 micras, y de la manera más preferente menos de 5 micras. Las partículas son preferentemente mayores de 0,1 micras, de la manera más preferente mayores de 0,5 micras.

- 35 El tamaño de partícula se mide usando difracción de luz láser de una suspensión acuosa de peróxido de acuerdo con la norma NEN-ISO 13320-1, después de 10 minutos de ultrasonidos para desaglomerar la muestra.

Dichos tamaños de partícula de peróxido se pueden obtener moliendo en húmedo el peróxido, ya sea antes o después de que se haya introducido en la formulación para el tratamiento de la piel.

- 40 La formulación para el tratamiento de la piel puede tener la forma de una crema, gel o loción, o cualquier otra forma que permita su aplicación en la piel. El peróxido, que es típicamente sólido a temperatura ambiente, está presente en dicha formulación como partículas sólidas.

El sistema dispersante sirve para estabilizar la suspensión de peróxido en agua. El sistema dispersante contiene al

menos un compuesto seleccionado de entre uno o más agentes de suspensión, uno o más coadyuvantes gelificantes, uno o más agentes tamponantes, uno o más antiespumantes y uno o más dispersantes. Estos compuestos deben ser no reactivos con respecto al peróxido y no tóxicos y, por lo tanto, seguros para aplicación tópica.

5 Los agentes de suspensión adecuados incluyen copolímeros de acrilato, copolímero de acrilato/metoxi peg-15 metacrilato, polímero reticulado de acrilato/esteareth-20 metacrilato, polímero reticulado de acrilato/isodecanoato de vinilo, copolímero de acrilato/vp, copolímero de ácido acrílico/ácido acrilamidometilpropanosulfónico, polímero reticulado de ácido acrílico/vp, copolímero de estireno de amonio/acrilatos, copolímero de acetato de vinil amonio/acrilatos, bentonita, biotita, babasuato de butilo, lignosulfonato de calcio, polímero reticulado de alquil C4-24 dimeticona/divinildimeticona, quitosana lauramida succinamida, polvo de coralline officinalis, copolímero de almidón de maíz/acrilamida/acrilato de sodio, goma deshidroxantana, tridecanoato de circonio dialiloxineohexil zirconio, hectorita de benclamonio de sebo deshidrogenado, polímero reticulado de dimeticona, copolímero de dimeticonol/estearil meticona/fenil trimeticona, copolímero de dimetilol urea/fenol/fenolsulfonato de sodio, pentaisoestearato de dipentaeritilo, dinaftalenosulfonato disódico de metileno, hectorita de disteardimonio, isoestearato/sebacato de ditrimetilolpropano, trietilhexanoato de ditrimetilolpropano, trietilhexanoato de eritilo, copolímero de etileno/ma, copolímero de etileno/va, hidroxistearato de etilhexil hidroxistearoilo, trisiloxano de etilo, glicéridos de feruloil soja, vidrio, perlas de vidrio, hectorita, olivato de isocetilo hidrogenado, lecitina hidrogenada, copolímero de acrilato de hidroxietilo/actiloildimetil taurato de sodio, hidroxietil pei-1000, hidroxietil pei-1500, almidón de hidroxipropilo, polímero reticulado de hidroxipropiltrimonio maltodextrina, copolímero de isobutileno/ma, babasuato de isopropilo, éster isopropílico de copolímero de pvm/ma, fosfato de magnesio, maltodextrina, copolímero de metacrilol etil betaína/acrilatos, copolímero de metoxi peg-17/dodeciliglicol, copolímero de metoxi peg-22/dodeciliglicol, metoxi peg-114/poliepsilon caprolactona, metacrilato de metilo, miristoilo/pca quitina, nitrocelulosa, dilinoleato dimérico de éter miristílico de octildodecilo/ppg-3, dioleato de aceite de ricino peg-18, copolímero de peg-150/alcohol decílico/smdi, polímero reticulado de dimeticona peg-12, copolímero de alcohol estearílico peg-150/smdi, pei-7, pei-10, pei-15, pei-30, pei-35, pei-45, pei-250, pei-275, pei-700, pei-1000, pei-1400, pei-1500, pei-1750, pei-2500, pei-14m, pentafluoropropano, meadowfoamato de perfluoronil octildodecil glicol, perlita, ácido fosfonobutanotricarboxílico, ácido poli(acrilamidometilpropano sulfónico, poli(acrilato-10, poli(acrilato-11, policaprolactona, polietilacrilato, isoestearato/laurato de poliglicerilo-4, ácido polihidroxiesteárico, polioximetileno cianoguanidina urea, fosfato de poliperfluoretóximetoxi peg-2, acetato de polivinil imidazolinio, éter metílico de polivinil, neoheptanoato de éter miristílico de ppg-3, ricinoleato de propilenglicol, copolímero de pvm/ma, pvp, copolímero de pvp/va/ácido itacónico, Quaternium-18 bentonita, Quaternium-18/benzalconio bentonita, Quaternium-18 hectorita, Quaternium-90 bentonita, goma rizobiana, sílice, sililato de dimeticona de sílice, dimetilsililato de sílice, sililato de sílice, copolímero de acrilato de sodio/acriloidimetil taurato de sodio/acrilamida, polímero reticulado de acrilatos de sodio/isodecanoato de vinilo, polímero reticulado de acrilatos de sodio/isodecanoato de vinilo, copolímero de ácido acrílico de sodio/ma, copolímero de acriloidimetil taurato de sodio/acrilamida/vp, copolímero de olefina C₄₋₁₂ de sodio/ácido maleico, sulfato de dextrano sódico, fosfato de dimaltodextrina sódica, glicereth-1 polifosfato sódico, copolímero de isooctileno de sodio/ma, magnesio fluorosilicato de sodio, cloruro de almidón hidroxipropiltrimonio, estearalacnio bentonita, estearalacnio hectorita, dilinoleato dimérico de éter miristílico de estearil/ppg-3, copolímero de éter estearilvinílico/ma, copolímero de estireno/acrilatos/acrilonitrilo, copolímero de estireno/acrilatos/metacrilato de amonio, copolímero de estireno/ma, copolímero de benzoato de sacarosa/acetato isobutirato de sacarosa /bencil ftalato de butilo, rubí sintético, polvo de rubí sintético, tosilamida/resina epoxi, tosilamida/resina de formaldehído, tribenzoil tricinoleína, copolímero de vp/dimetilaminoetilmetacrilato, copolímero de vp/eicoseno, copolímero de vp/hexadeceno y copolímero de vp/va.

45 Los agentes gelificantes adecuados incluyen alcohol, alcohol desnaturalizado, alcohol bencilico, 1,2-butanodiol, butoxidiglicol, butoxietanol, butilenglicol, alcohol cd 19, cetareth-22, isoparafina C₇₋₈, isoparafina C₈₋₉, isoparafina C₉₋₁₁, isoparafina C₉₋₁₃, isoparafina C₉₋₁₄, isoparafina C₁₀₋₁₁, isoparafina C₁₀₋₁₂, isoparafina C₁₁₋₁₄, decano, deceno, queroseno desodorizado, dietilenglicol, éter dimetílico, isosorburo de dimetilo, dimetil sulfona, dipropilenglicol, dodeceno, etoxidiglicol, etoxietanol, etil perfluorobutil éter, etil perfluoroisobutil éter, etil trisiloxano, glycereth-7, glycereth-8, glycereth-12, glycereth-20, glycereth-26, glycereth-31, glicerina, glicofurol, glicol, heptano, hexadeceno, hexano, 1,2,6-hexanotriol, alcohol hexílico, hexilenglicol, isobutoxiopropanol, isopentano, alcohol isopropílico, metoxidiglicol, metoxietanol, acetato de metoxietanol, metoxiisopropanol, metil hexil éter, metil perfluorobutil éter, metil perfluoroisobutil éter, octadeceno, octano, pentano, poligliceril sorbitol, propanodiol, alcohol propílico, carbonato de propileno, propilenglicol, alcohol sd 1, alcohol sd 3-a, alcohol sd 3-b, alcohol sd 3-c, alcohol sd 23-a, alcohol sd 23-f, alcohol sd 23-h, alcohol sd 27-b, alcohol sd 30, alcohol sd 31-a, alcohol sd 36, alcohol sd 37, alcohol sd 38-b, alcohol sd 38-c, alcohol sd 38-d, alcohol sd 38-f, alcohol sd 39, alcohol sd 39-a, alcohol sd 39-b, alcohol sd 39-c, alcohol sd 39-d, alcohol sd 40, alcohol sd 40-1, alcohol sd 40-b, alcohol sd 40-c, alcohol sd 46, sorbeth-6, sorbeth-30, sorbeth-40, tetradeceno y trietilenglicol, trementina.

60 Los antiespumantes adecuados incluyen alcohol, alcohol desnaturalizado, metacrilato de behenilo/óxido de etilamina, copolímero de metacrilato, bisfenilhexameticona, cetil dimeticona, c12-14 sec-pareth-5, dimeticona, sililato de dimeticona, dimeticonol, difenil dimeticona, difenilsiloxifenil trimeticona, disiloxano, fluoroalquil c2-8 dimeticona, hexadecil meticona, alcohol hexílico, alcohol isopropílico, laureth-5 butil éter, peg/ppg-8/26 dimeticona, peg/ppg-12/16 dimeticona, peg/ppg-12/18 dimeticona, peg/ppg-16/8 dimeticona, destilados de petróleo, fenetil disiloxano, fenil dimeticona, fenil trimeticona, polisilicona-1, polisilicona-2, polisilicona-7, polisilicona-8, polisilicona-10, alcohol

propílico, sililato de sílice dimeticona, sililato de sílice, dimeticona, trimetilsiloxisilicato, polímero reticulado de trimetilsiloxisilicato/dimeticona, trifenil trimeticona y trisiloxano.

5 Los agentes tamponantes adecuados incluyen glicinato de aluminio, lactato de aluminio, acetato de amonio, carbonato de amonio, hexafluorofosfato de amonio, lactato de amonio, molibdato de amonio, fosfato de amonio, vanadato de amonio, ácido bórico, carbonato de calcio, fosfato de calcio, minerales arcillosos, ciclohexilamina, deca péptido-7, citrato de diamonio, fosfato de diamonio, bisulfato de dietanolamina, dietilamina, dietil etanolamina, fumarato disódico, fosfato disódico, pirofosfato disódico, ectoína, etanolamina hcl, glicina, ácido hidroxietilpiperazina etano sulfónico, lauril p-cresol cetoxima, fluoruro de litio, acetato de magnesio, lactato de magnesio, mes-borato, metoxi peg-114/poliepsilon caprolactona, mipa-borato, ácido fosfonobutanotricarboxílico, acetato de potasio, bicarbonato de potasio, biftalato de potasio, citrato de potasio, lactato de potasio, acetato de sodio, aluminato de sodio, lactato de aluminio y sodio, bicarbonato de sodio, citrato de sodio, fumarato de sodio, humato de sodio, lactato de sodio, fosfato de sodio, silicato de sodio, succinato de sodio, trimetafosfato de sodio, pirofosfato tetrapotásico, pirofosfato tetrasódico, sulfosuccinato trisódico, urea, glicinato de zinc y hexametafosfato de zinc.

15 Los dispersantes adecuados incluyen derivados celulósicos y tensioactivos, que incluyen tanto tensioactivos aniónicos como tensioactivos no iónicos, materiales coloidales inorgánicos y polímeros de carboxivinilo (carbómero). El dispersante puede comprender éteres de celulosa y ésteres de celulosa tales como carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa; gomas de polisacáridos tales como gomas xantana, gomas guar, goma de carragenano, almidones modificados tales como el almidón de patata modificado y similares, poliácridamidas tales como la mezcla de poliácridamida/isoparafina C₁₃₋₁₄/laureth-7, una mezcla de copolímero de acriloidimetiltaurato de sodio/isoheptadecano/polisorbato 80; polímeros acrílicos acoplados a cadenas hidrófobas, tales como el copolímero de PEG-150/decilo/SMDI, silicato de aluminio/magnesio, alcohol polivinílico, óxidos de polietileno, alginatos de propilenglicol o mezclas de los mismos.

Los dispersantes particularmente preferidos son 1,3 propanodiol y dioctil sulfosuccinato de sodio.

25 El pH de la formulación para el tratamiento de la piel de acuerdo con la presente invención está preferentemente en el intervalo de 2,8 a 6,6, más preferentemente de 5,5 a 6,0.

30 La concentración de peróxido en la formulación para el tratamiento de la piel de acuerdo con la presente invención es preferentemente al menos el 0,1 % en peso, más preferentemente al menos el 0,5 % en peso, incluso más preferentemente al menos el 1 % en peso, y de la manera más preferente al menos el 5 % en peso. La concentración de peróxido es preferentemente inferior al 20 % en peso, más preferentemente inferior al 15 % en peso.

FIGURAS

Las figuras muestran el número de unidades formadoras de colonias (UFC) por ml, 30 minutos, 2 horas y 14 horas después de poner en contacto diferentes bacterias con 1 % de peróxido de dibenzoilo (BPO) y 1 % de formulaciones de peróxido de di(4-metilbenzoilo) (MBPO).

35 Las bacterias usadas fueron: *Staphylococcus aureus* (figura 1) *Staphylococcus epidermidis* (figura 2) y *Propionibacterium acnes* (figura 3).

EJEMPLOS

Se prepararon dos formulaciones:

- una suspensión del 1 % en peso de peróxido de dibenzoilo (BPO) en agua
- 40 - una suspensión del 1 % en peso de peróxido de di(4-metilbenzoilo) (MBPO) en agua

La suspensión de BPO se preparó:

- mezclando 0,4 g de goma xantana de calidad alimentaria en 39,6 g de agua desmineralizada hasta que esté libre de grumos,
- disolviendo BPO (0,5 g) en 9,5 g de acetona,
- 45 - añadiendo lentamente la solución de BPO a la mezcla de agua y goma xantana, en agitación rápida durante un período de 15-20 minutos para formar una suspensión homogénea.

La suspensión de MBPO se preparó de la misma manera, excepto que se disolvió 0,5 MBPO en 17 g de metil etil cetona (MBPO no es muy soluble en acetona) y la suspensión final se mezcló durante otros 15-20 minutos a 40 °C para concentrar la suspensión al 1 % en peso de MBPO.

50 Las suspensiones resultantes se probaron para determinar su acción sobre (ATCC 6538), *Staphylococcus epidermidis* (ATCC 12228) y *Propionibacterium acnes* (ATCC 6919) utilizando el procedimiento "Time-Kill" según la

ES 2 750 873 T3

norma ASTM E2315.

Se usaron los siguientes parámetros de ensayo:

	<i>S. aureus</i> y <i>S. epidermidis</i> :	<i>P. acnés</i>
Vol. de sustancia de ensayo	1 ml	1 ml
Vol. de sustancia de control	1 ml	1 ml
Medios de crecimiento de cultivo	Caldo de tripticasa de soja (TSB)	TSA con 5,0 % de sangre
Tiempo de crecimiento de cultivo	18-24 horas	144 horas (6 días)
Medios de dilución de cultivo	Solución salina tamponada con fosfato (PBS)	PBS
Vol. de inóculo	0,100 ml	0,015 ml
Conc. de inóculo	$\sim 1,0 \times 10^7$ UFC/ml	$\sim 1,0 \times 10^7$ UFC/ml
Temp. de contacto	Ambiente ($25\text{ }^\circ\text{C} \pm 2\text{ }^\circ\text{C}$)	Ambiente ($25\text{ }^\circ\text{C} \pm 2\text{ }^\circ\text{C}$)
Tiempo de contacto	30 minutos, 2 y 14 horas	30 minutos, 2 y 14 horas
Volumen recogido	0,100 ml	0,100 ml
Neutralizador (vol.)	Caldo D/E suplementado con 0,1 % de catalasa	Caldo D/E suplementado con 0,1% de catalasa
Medios de siembra en placas	Agar de tripticasa de soja (TSA)	TSB con 5,0 % de sangre
Temp. de incubación de la placa de enumeración	$36\text{ }^\circ\text{C} \pm 1\text{ }^\circ\text{C}$	$36\text{ }^\circ\text{C} \pm 1\text{ }^\circ\text{C}$
Tiempo de incubación de la placa de enumeración	48 ± 6 horas	144 horas (6 días)

Cada ensayo se realizó por duplicado.

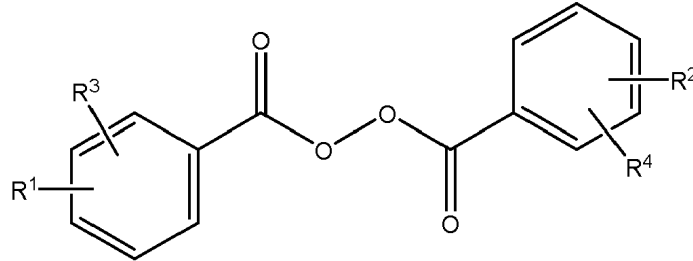
- 5 El número de unidades formadoras de colonias (UFC) por ml después de 30 minutos, 2 horas y 14 horas se determinó en estos ensayos y los resultados se muestran en las figuras 1 (*S. aureus*), 2 (*S. epidermidis*) y 3 (*P. acnes*).

Estas figuras muestran que el peróxido de di(4-metilbenzoilo) (MBPO) actúa más rápido sobre estas bacterias que el peróxido de dibenzoilo (BPO).

10

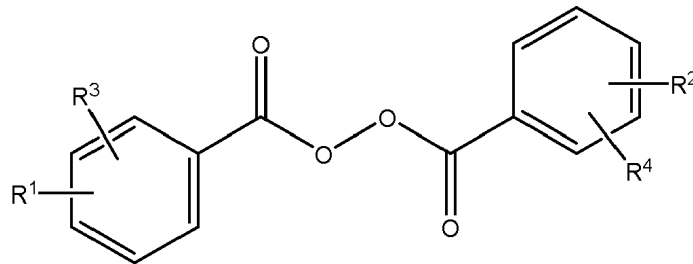
REIVINDICACIONES

1. Peróxido de la fórmula



5 en la que R¹ se selecciona de entre grupos alquilo lineales y ramificados con 1-4 átomos de carbono, y R², R³ y R⁴ se seleccionan de entre hidrógeno y grupos alquilo lineales y ramificados con 1-4 átomos de carbono, para uso como medicamento.

2. Peróxido de la fórmula



10 en la que R¹ se selecciona de entre grupos alquilo lineales y ramificados con 1-4 átomos de carbono, y R², R³ y R⁴ se seleccionan de entre hidrógeno y grupos alquilo lineales y ramificados con 1-4 átomos de carbono, para uso en el tratamiento del acné.

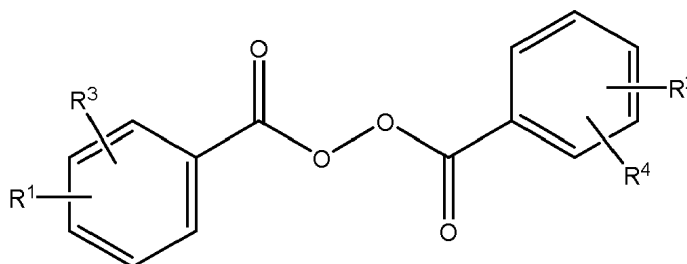
15 3. Peróxido para el uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que R¹ y R² se seleccionan de entre grupos metilo, terc-butilo y n-butilo.

4. Peróxido para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R³ y R⁴ son ambos hidrógeno.

20 5. Peróxido para el uso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que R¹ y R² están situados en la posición para.

6. Peróxido para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el peróxido es peróxido de di(4-metilbenzoilo).

25 7. Uso no terapéutico de un peróxido con la fórmula



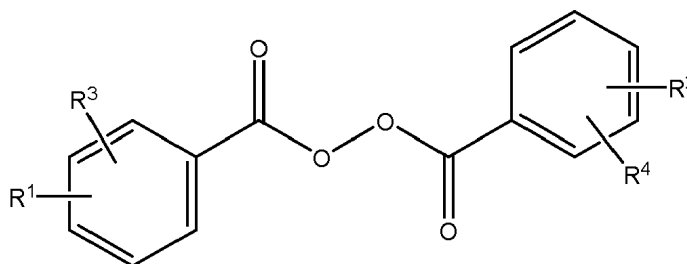
en la que R¹ se selecciona de entre grupos alquilo lineales y ramificados con 1-4 átomos de carbono, y R², R³ y R⁴ se seleccionan de entre hidrógeno y grupos alquilo lineales y ramificados con 1-4 átomos de carbono,

5 para destruir y/o inhibir la proliferación de *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* y/o *Propionibacterium acnes*.

8. Uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el peróxido es peróxido de di(4-metilbenzoilo).

9. Formulación para el tratamiento de la piel que comprende:

10 - un peróxido con la fórmula



en la que R¹ se selecciona de entre grupos alquilo lineales y ramificados con 1-4 átomos de carbono, y R², R³ y R⁴ se seleccionan de entre hidrógeno y grupos alquilo lineales y ramificados con 1-4 átomos de carbono,

- agua,

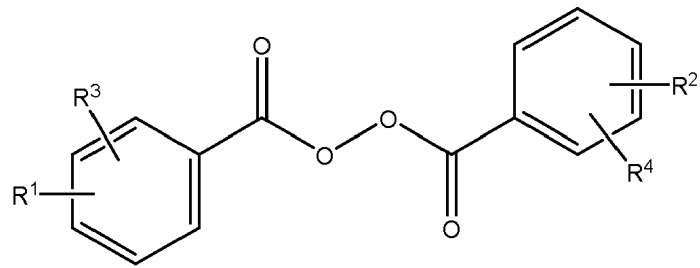
15 - y un sistema dispersante

10. Formulación para el tratamiento de la piel de acuerdo con la reivindicación 9, en la que el peróxido es peróxido de di(4-metilbenzoilo).

20 11. Formulación para el tratamiento de la piel de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 o 10, en la que el peróxido está presente en la formulación en una concentración del 0,1-20 % en peso.

25 12. Formulación para el tratamiento de la piel de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9-11, en la que el sistema dispersante contiene uno o más compuestos seleccionados de entre uno o más agentes de suspensión, uno o más coadyuvantes de gelificación, uno o más agentes tamponantes, uno o más antiespumantes y uno o más dispersantes.

13. Uso de un peróxido con la fórmula



en la que R¹ se selecciona de entre grupos alquilo lineales y ramificados con 1-4 átomos de carbono, y R², R³ y R⁴ se seleccionan de entre hidrógeno y grupos alquilo lineales y ramificados con 1-4 átomos de carbono,

para la preparación de una formulación para el tratamiento de la piel para el tratamiento del acné.

5

14. Uso de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el peróxido es peróxido de di(4-metilbenzoilo).

Figura 1

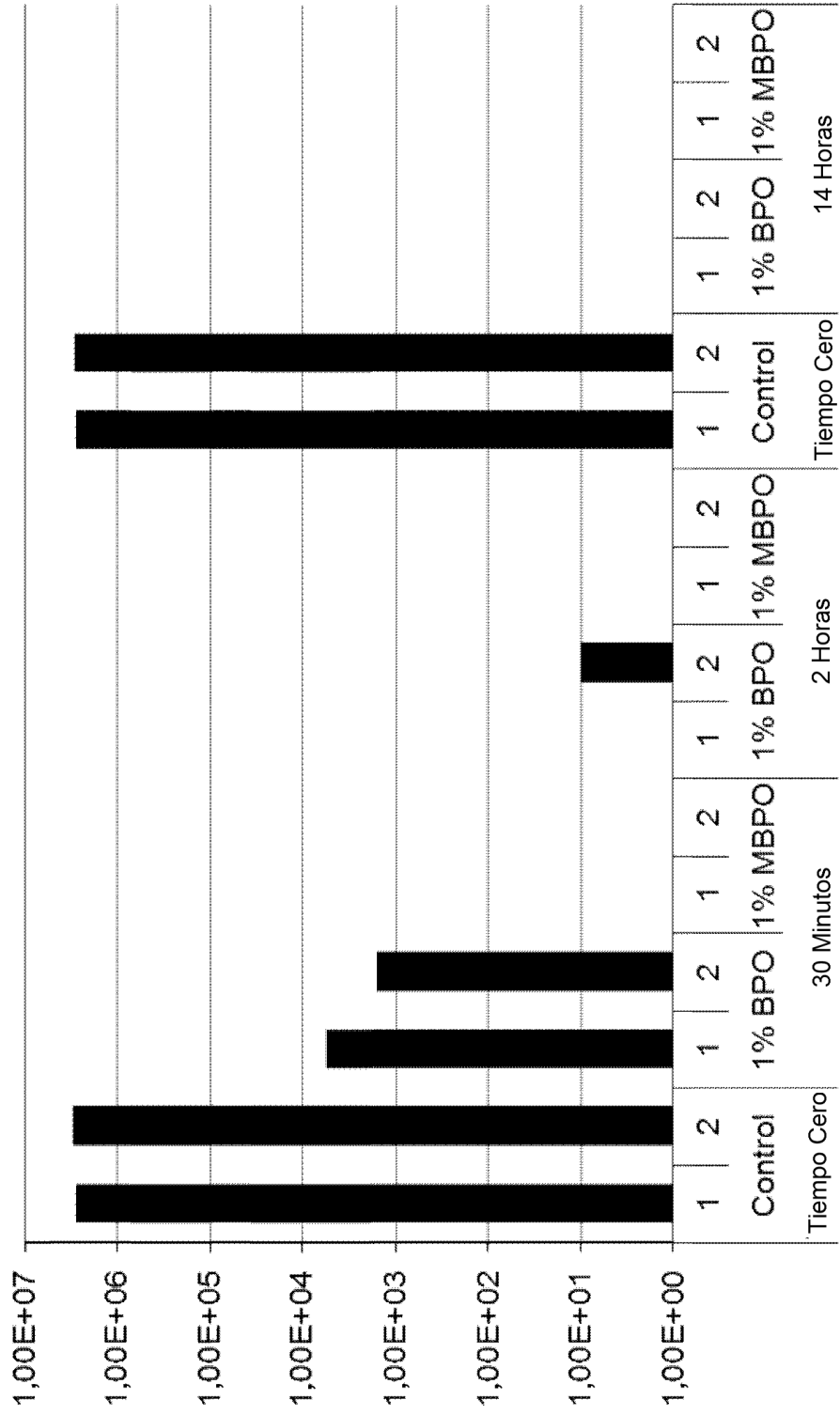


Figura 2

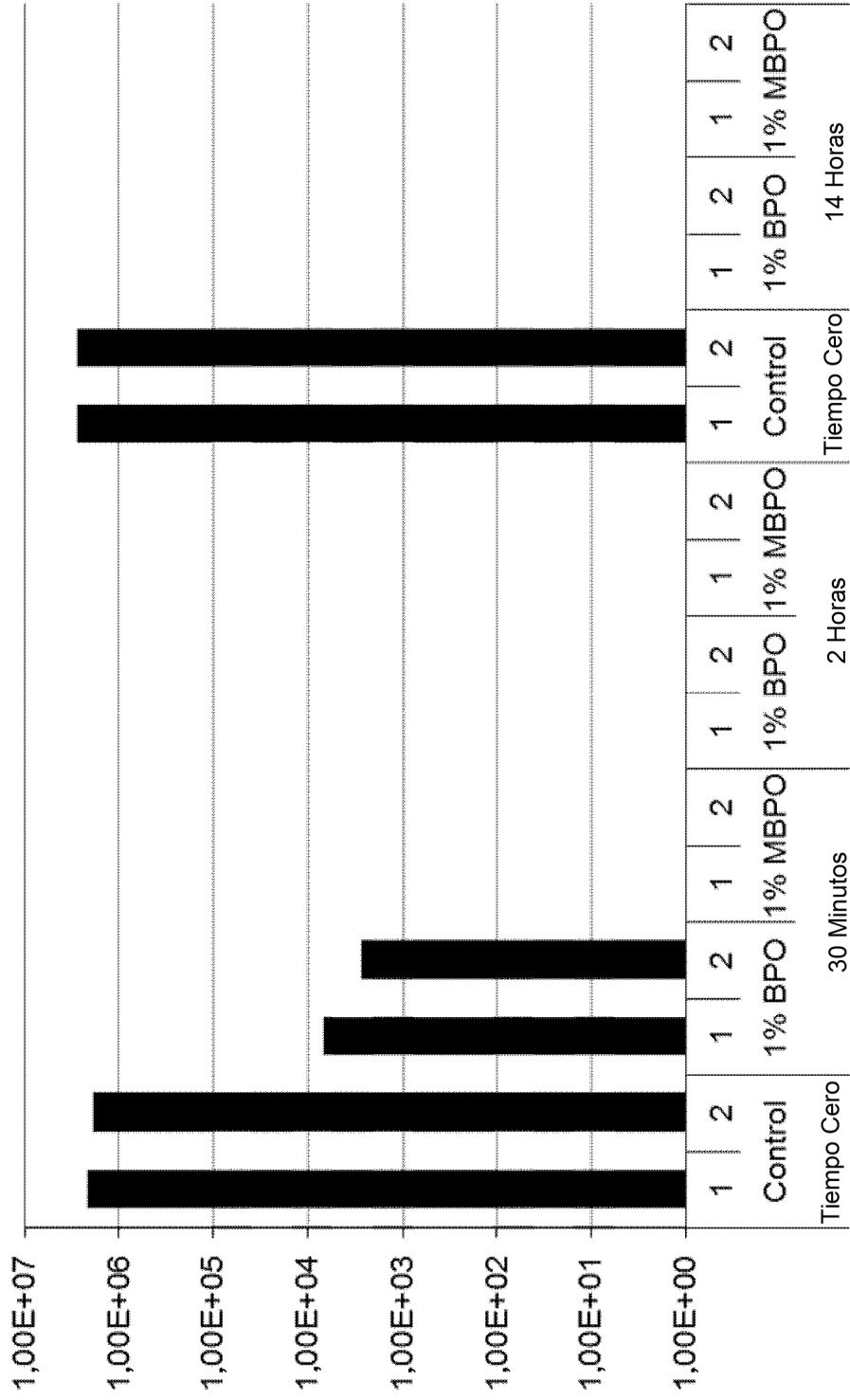


Figura 3

