

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 831 274**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4741 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.03.2017 PCT/EP2017/056434**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.09.2017 WO17158179**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.03.2017 E 17710577 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.08.2020 EP 3429587**

54 Título: **Uso de una molécula H4 agonista para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática**

30 Prioridad:

18.03.2016 FR 1652332

18.03.2016 US 201662310033 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.06.2021

73 Titular/es:

**H4 ORPHAN PHARMA (100.0%)
10 avenue du Marechal Foch, LBA Centre
D'Affaires Immeuble Le Mazarin
21000 Dijon, FR**

72 Inventor/es:

**TERRASSE, GAËTAN y
BUR, CATHERINE**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones:

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

ES 2 831 274 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

Uso de una molécula H4 agonista para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática

5 La presente invención se refiere al uso de sustancias químicas, los enantiómeros levógiros y dextrógiros de la (AMINO-7 TRIETOXI-4,5,6 OXO-1 DIHIDRO-1,3 ISOBENZOFURANIL-3)-1 METOXI-8 METIL-2METILENODIOXI-6,7 TETRAHIDRO-,2,3,4 ISOQUINOLEÍNA o tritocualina para tratar la fibrosis pulmonar idiopática.

10 La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una de las 200 enfermedades pulmonares de la familia de las neumopatías intersticiales, que afectan al intersticio pulmonar, el tejido situado entre los espacios alveolares de los pulmones.

15 La fibrosis pulmonar idiopática es una neumopatía intersticial idiopática, que, a su vez, es una neumopatía intersticial, también conocida como neumopatía parenquimatosa difusa. La fibrosis pulmonar idiopática es una enfermedad rara (con una prevalencia del orden de 13 a 20 casos/100.000 habitantes) que pertenece al grupo de las neumopatías intersticiales difusas idiopáticas de evolución crónica, de la cual es la forma más frecuente (60 % de los casos) y la más grave.

20 Las neumopatías intersticiales difusas idiopáticas se producen en ausencia de una causa o de un contexto específico identificado, a diferencia de las neumopatías intersticiales difusas de causa médica conocida (por ejemplo, neumopatías intersticiales inducidas por fármacos o neumoconiosis).

25 La fibrosis pulmonar idiopática se ha definido recientemente en el marco de una clasificación de consenso internacional. El término fibrosis pulmonar idiopática abarcaba en otro tiempo varias entidades que ahora son bastante distintas y, en particular, la neumopatía intersticial no específica, que ha sido reconocida como una entidad anatomoclínica dentro del grupo de las neumopatías intersticiales difusas idiopáticas.

30 La definición de fibrosis pulmonar idiopática se limita ahora a los casos de neumopatías intersticiales difusas idiopáticas en donde la biopsia pulmonar muestra un aspecto histopatológico de neumopatía intersticial común (habitualmente neumonía intersticial).

Las anomalías tomodensitométricas características y un enlentecimiento funcional respiratorio también son necesarios para apoyar el diagnóstico de la fibrosis pulmonar idiopática. El diagnóstico se basa en una síntesis anatomo-radioclínica.

35 La fibrosis pulmonar idiopática comienza entre los 60 y 70 años de edad con un ligero predominio masculino. Es raro que se produzca antes de los 50 años.

40 La enfermedad evoluciona progresivamente a insuficiencia respiratoria crónica y fallecimiento, con una mediana de supervivencia de aproximadamente 3 años, y una supervivencia a 10 años del orden de 10 % solamente.

La enfermedad se manifiesta por una disnea de esfuerzo de establecimiento progresivo, una tos no productiva, y más raramente, signos generales. En el examen, los estertores crepitantes secos bilaterales de las bases (que reproducen el ruido del "velcro") son constantes.

45 El hipocratismo digital está presente en casi la mitad de los casos. La cianosis y los signos de insuficiencia del ventrículo derecho no se observan hasta un estadio avanzado de la enfermedad.

50 El diagnóstico a menudo se realiza de forma tardía, en un estadio en donde las anomalías funcionales y tomodensitométricas ya están marcadas. La radiografía torácica muestra opacidades reticulares periféricas claramente predominantes en las bases, y una reducción del volumen pulmonar.

55 La tomodensitometría torácica en secciones milimétricas es el examen esencial del diagnóstico: el aspecto característico muestra opacidades reticulares de las bases produciendo un aspecto pseudoquístico subpleural en forma de panal de abejas, bronquiectasias por tracción, y signos de distorsión del parénquima pulmonar, con pocas opacidades en vidrio esmerilado; La exploración funcional respiratoria muestra un trastorno ventilatorio restrictivo (disminución de la capacidad vital y de la capacidad pulmonar total). Existe además un trastorno funcional de la membrana alveolo-capilar objetivada por una disminución del factor y del coeficiente de transferencia de monóxido de carbono (CO). La hipoxemia suele estar ausente en reposo, pero aparece con el ejercicio; la hipoxemia de ejercicio es a veces inicialmente la única anomalía funcional respiratoria.

60 Los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática también tienen un mayor riesgo de cáncer de pulmón.

Si el pronóstico general de la enfermedad es malo, existen diferencias significativas interindividuales. Varios estudios recientes han permitido identificar factores pronósticos:

65 - La degradación funcional respiratoria en los meses siguientes al diagnóstico es un factor peyorativo. Así, una

disminución de la capacidad vital forzada del 10 % o más en 6 meses, o de la capacidad de difusión de CO del 15 % o más en 12 meses, es un factor predictivo independiente de un riesgo elevado de fallecimiento.

- La existencia de una saturación inferior a 88 % en una prueba de caminata de 6 minutos es un factor predictivo de pronóstico desfavorable.
- La aparición de hipertensión pulmonar durante la evolución también es un pronóstico desfavorable.
- La alteración significativa del factor de transferencia de CO.
- La extensión de las lesiones en panel de abejas en la tomografía por emisión de positrones torácica y el número de focos fibroblásticos en la biopsia pulmonar.

El tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática tiene por objeto mejorar la esperanza de vida, la función respiratoria, la calidad de vida, y prevenir el riesgo de exacerbación aguda de la enfermedad.

Ningún tratamiento, hasta ahora, ha demostrado su eficacia para mejorar la supervivencia en esta afección. No hay cura en este momento. En pacientes que empeoran y llegan a estadios graves, la oxigenoterapia y el trasplante de pulmón son los tratamientos recomendados, según la Alta Autoridad de Salud (AAS).

Sin embargo, dos medicamentos han obtenido una autorización de comercialización:

- Por una parte, la pirfenidona (Esbriet) cuyos resultados sobre la supervivencia son poco significativos o nulos. Se desconoce el modo de acción de la pirfenidona. La pirfenidona está indicada para el tratamiento de la FPI leve a moderada. Este producto se utiliza en dosis muy elevadas, alrededor de 2,4 gramos/día. Según la AAS (Alta Autoridad de Salud), la eficacia de la pirfenidona se evaluó según un criterio intermedio que evalúa la función pulmonar y un marcador de progresión de la enfermedad. La diferencia observada en este criterio es favorable a la pirfenidona con respecto al placebo, pero esta diferencia es pequeña, de importancia clínica poco conocida y heterogénea de un estudio a otro. El efecto observado con ESBRIET sobre el descenso de la función pulmonar en pacientes con criterios funcionales específicos (CVF $\geq$ 50 % y DLCo $\geq$ 35 %) es pequeño. El beneficio clínico proporcionado a los pacientes que padecen fibrosis pulmonar idiopática es difícil de evaluar ya que los criterios clínicamente relevantes (calidad de vida, supervivencia global...) han sido objeto de análisis exploratorios y no robustos. Sin embargo, los estudios de agrupación de pacientes han permitido poner de manifiesto una mejora notable de la supervivencia en ciertos perfiles de pacientes. Los principales efectos adversos de la pirfenidona que se observaron fueron trastornos gastrointestinales (náuseas), diarrea, dispepsia), trastornos cutáneos (fotosensibilización y erupción cutánea) y trastornos metabólicos y nutricionales (anorexia y pérdida de apetito).
- Por otra parte, el nintedanib conocido con el nombre comercial OFEV fue aprobado recientemente en los EE.UU. para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática. También ha recibido una opinión favorable del CHMP de la Agencia Europea de Medicamentos (AEM) y está pendiente de autorización de comercialización a nivel europeo. El modo de acción del nintedanib es el de un inhibidor de la tirosina quinasa. Este producto se utiliza en una dosis de 200 a 400 mg/día. Se han observado numerosos efectos secundarios, especialmente gastrointestinales.

La Alta Autoridad de Salud considera que no son recomendables (ausencia de un estudio de metodología aceptable, ausencia de demostración en criterios de juicio funcionales): corticosteroides en monoterapia, colchicina, ciclosporina A, interferón γ 1b, bosentán, etanercept, combinación de corticosteroides/inmunomodulador y triterapia de acetilcisteína/prednisona/azatioprina.

Se ha puesto de manifiesto que en la fibrosis pulmonar idiopática se produce un desequilibrio oxidante-antioxidante. La N-acetilcisteína (precursor del glutatión, uno de los principales antioxidantes en el pulmón), ha sido evaluada como tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática.

Un ensayo aleatorio controlado por la N-acetilcisteína (1800 mg/día durante un año) [además de un tratamiento con corticosteroides y azatioprina] mostró recientemente un beneficio funcional respiratorio modesto con una disminución media del descenso de la capacidad vital forzada de 0,18 l (0,03-0,32), una diferencia relativa del 9 %, y difusión de CO del 24 %, pero no hubo diferencias en la mortalidad entre los dos grupos.

La Alta Autoridad de Salud considera que la acetilcisteína, habiendo mostrado una ralentización del deterioro de la capacidad vital con un bajo nivel de evidencia, puede ser administrada a determinados pacientes. Este producto no dispone actualmente de una autorización de comercialización.

Se están estudiando numerosos productos para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática: Anticuerpos monoclonales (Ibrikizumab en fase II y Tlokinumab en fase III) cuya situación en 2015 es incierta.

BMS-986202 (antagonista del receptor del ácido lisofosfatídico) - desarrollado por Bristol-Myers-Squibb se encuentra actualmente en fase II.

Se están realizando más de 154 estudios, pero pocos productos pasan actualmente la fase II, puesto que los resultados son particularmente mediocres.

De este modo, la fibrosis pulmonar idiopática es actualmente una patología con pocos tratamientos disponibles comercializados verdaderamente eficaces (únicamente ESBRIET hasta la fecha en las FPI leves a moderadas).

5 La tritocualina es una sustancia química conocida desde hace muchos años y utilizada como antihistamínico. Su fabricación está descrita en la patente francesa FR 1.295.309.

La tritocualina es la 7-amino-4,5,6-trietoxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-4-metoxi-6-metil-1,3-dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5-il)ftalida. En su forma farmacéutica comercializada, se presenta en forma de una mezcla de enantiómeros.

10 La tritocualina es conocida por su actividad antialérgica gracias a su acción inhibitoria de la histidina descarboxilasa. Sin embargo, esta actividad es muy débil y no explica las muchas propiedades que presenta sobre varios síntomas clínicos, rinitis, urticaria, eczema, mastocitosis.

15 Uno de los inventores junto con otros inventores demostró que la tritocualina tenía una acción muy importante sobre un nuevo receptor, el receptor H4 de histamina.

Esta actividad de la tritocualina sobre el receptor H4 ha sido demostrada en una patente US 2010144718A "TREATMENT OF DISEASES MODULATED BY A H4 RECEPTOR AGONIST" Gaëtan terrasse y col.

20 Sin embargo, esta patente no describe la actividad de la tritocualina sobre la fibrosis pulmonar idiopática.

Otra patente WO2008006974A2 sobre los agonistas H4 describe el uso de estos productos en la protección de los precursores hematopoyéticos en el contexto de la quimioterapia.

25 Esta última patente y ninguna otra patente o documento científico destacan la acción de los agonistas H4 de histamina sobre la fibrosis pulmonar idiopática.

La tritocualina comercial se presenta en forma de un polvo blanco, muy sensible a la luz que la degrada en cotarnina y ácido ftálico.

30 La tritocualina comercial (llamada hipostamina) se encuentra en forma de comprimido con una concentración de 100 mg por comprimido.

35 La tritocualina presenta 2 carbonos asimétricos, pero la forma comercial es una mezcla de 2 enantiómeros (R-R y S-S).

La Figura 4A ilustra la presencia de los carbonos asimétricos, que se representan como A y B.

40 La Figura 4B ilustra la forma del isómero D1.

La Figura 4C ilustra la forma del isómero D2.

45 La figura 5 compara la tritocualina y el Clobenpropit, agonista H4 de referencia. Esta figura pone de manifiesto que la tritocualina es capaz de inhibir la proliferación de las UFC rica en receptor H4. Cuando se utiliza un anti-H4, la actividad de la tritocualina disminuye en gran medida como la del Clobenpropit. Esto demuestra que la tritocualina es una molécula agonista H4.

50 Los inventores destacaron las asombrosas y sorprendentes propiedades de la tritocualina en el modelo animal clásico de fibrosis pulmonar idiopática, el del modelo de ratón con bleomicina.

La figura 3 A explica el protocolo utilizado. La bleomicina se inhala durante 5 días para provocar la fibrosis pulmonar. A partir del D14, la tritocualina se administra diariamente por boca hasta el D28.

55 Las dosis utilizadas en este modelo son de 20 y 40 mg/kg, es decir, aproximadamente la dosis en un hombre adulto de 70 kg de 1,4 g/día a 2,8 g/día.

La figura 1A muestra el efecto terapéutico de la tritocualina sobre la secreción de TGF beta expresada en ng/mg de tejido.

60 La figura 2A muestra el efecto de la tritocualina sobre la secreción de colágeno con pirfenidona como control.

La figura 2B muestra el efecto terapéutico de la tritocualina en la puntuación anatómica con pirfenidona como control.

65 La figura 3B muestra el efecto de la bleomicina sobre el tejido pulmonar.

Ejemplo:

Protocolo

5 El protocolo de bleomicina de ratón (BLM) se llevó a cabo con todos los ratones de cada grupo de 10 ratones (especie: C57/Bl6J, denominado más adelante como BL6); se trata de ratones hembra de 8 semanas de edad.

10 El análisis de la fibrosis se llevó a cabo en todos los animales de cada grupo, respectivamente. La extensión de la fibrosis fue analizada bioquímicamente, histológicamente y citológicamente utilizando diversos métodos cuantitativos y semicuantitativos. Todos los ratones BL6 son tratados según el protocolo que se indica a continuación.
➤ Se evaluaron 5 grupos de ratones.

15 El tratamiento con bleomicina (BLM) se llevó a cabo según el siguiente protocolo:
Todos los ratones de todos los grupos (excepto el grupo 1) reciben bleomicina (BLM) por vía intranasal (3 mg/kg por instilación nasal) durante 5 días consecutivos y serán monitoreados a diario y sacrificados en el D + 29 después de la instilación de BLM para estudiar la inflamación pulmonar crónica y la fibrosis. La bleomicina se administra cinco veces a las 8 semanas de edad (véase el diagrama 3A).

20 El tratamiento con tritocualina se realiza en 2 dosis, 20 y 40 mg/kg/día durante toda la vida de los ratones. El tratamiento con tritocualina comienza catorce días después de la primera inhalación del tratamiento con bleomicina. El tratamiento se realiza por vía oral. Los grupos estudiados son los siguientes:

- | | |
|--------------|---|
| 1. ratón BL6 | NaCl |
| 2. ratón BL6 | BLM + vehículo |
| 3. ratón BL6 | BLM + pirfenidona (100 mg/kg, por boca) |
| 4. ratón BL6 | BLM + tritocualina (20 mg/kg, por boca) |
| 5. ratón BL6 | BLM + tritocualina (40 mg/kg, por boca) |

Histología

25 Después de un lavado broncoalveolar (LBA) y la perfusión del pulmón, el lóbulo grande se fijó en formaldehído tamponado al 4 % para un análisis microscópico convencional (microscopio Leica). Se tiñeron secciones de 3 mm con Trichome Masson (TM) utilizando técnicas convencionales, que permiten la evaluación de la fibrosis (TM) ya que las fibras de colágeno se tiñen de azul y observar la extensión de la inflamación.

30 La fibrosis fue evaluada por una puntuación semicuantitativa (0-5) (puntuación de Ashcroft) con una gravedad creciente por dos observadores independientes.

35 La fibrosis con deposición de colágeno situada en las paredes alveolares y en la zona peribronquial y la infiltración de células inflamatorias se evaluó mediante una puntuación semicuantitativa de 0-5 con una gravedad creciente por dos observadores independientes.

Titulación de colágeno (hidroxiprolina)

40 El nivel de colágeno se obtiene después de la homogeneización del pulmón. Después de un lavado broncoalveolar (LBA), todo el pulmón se perfundió con una solución salina a través del ventrículo cardíaco derecho para vaciar el contenido vascular.

45 Los pulmones se congelaron a -70 °C hasta su uso. El pulmón fue entonces homogenizado en PBS y centrifugado.

El sobrenadante se desechó y el sedimento se volvió a suspender en 1 ml de PBS que contenía 0,5 % de bromuro de hexadeciltrimetilamonio (HTAB) y ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) 5 mM.

50 Después de la centrifugación, el contenido de colágeno fue determinado por el ensayo de Sircol (France Biochem Division, Francia), según lo descrito por el fabricante.

La medición de las citocinas

55 Los niveles de interferón gamma y TGFβ fueron medidos en un homogeneizado de pulmón; las concentraciones de estas diferentes citocinas se determinaron mediante un ensayo de Luminex utilizando un MAGPIX (Biorad, Francia) según las instrucciones del fabricante.

Los resultados

La medición histológica según el método evaluado por una puntuación semicuantitativa (0-5) (puntuación de Ashcroft) da los siguientes resultados:

Prueba de pirfenidona a 100 mg/kg frente a bleomicina para histología.

- Prueba t pareada (prueba de Student)
- Valor de P 0,0449
- Valor de P resumido: $P < 0,05$ ¿Es la prueba significativa? Sí

¿Es la prueba altamente significativa? No, la diferencia es pequeña ($P = 0,045$) en el límite de la significancia.

Media $\pm$ desviación estándar (bleomicina): $4,2 \pm 0,14$, $n=10$

Media $\pm$ desviación estándar (pirfenidona): $3,8 \pm 0,12$ $n=10$

Diferencia entre las dos medias: $-0,40 \pm 0,18$

Conclusión: eficacia de la pirfenidona en el límite de la significancia.

Prueba de tritocualina a 20 mg/kg frente a bleomicina para histología.

- Prueba t pareada (prueba de Student)
- Valor de $P < 0,0002$
- Valor de P resumido: $P < 0,0002$ ¿Es la prueba significativa? Sí

¿Es la prueba altamente significativa? Sí, la diferencia es muy elevada ($P = 0,0002$) significancia muy alta. Véase la figura 2A.

Conclusión: eficacia muy elevada de la tritocualina con una significancia alta

La tritocualina también a una dosis de 20 o 40 mg/kg disminuye en gran medida la puntuación histológica y esto es muy significativo. La pirfenidona está en el límite de la significancia ($P = 0,045$) mientras que para la tritocualina la diferencia es muy significativa ($P = 0,0001$ para la dosis de 20 mg/kg) - Véase la figura 2B.

La titulación de colágeno (método de ensayo de hidroxiprolina) se expresa en $\mu\text{g}/\text{mg}$ de proteínas.

Prueba de pirfenidona a 100 mg/kg frente a bleomicina para el colágeno (hidroxiprolina).

- Prueba t no pareada (prueba de Student)
- Valor de $P = 0,0450$
- Valor de P resumido: $P < 0,05$ ¿Es la prueba significativa? Sí

¿Es la prueba altamente significativa? No, la diferencia es pequeña ($P = 0,045$) en el límite de la significancia.

Media $\pm$ desviación estándar (bleomicina): $340,0 \pm 4,888$, $n=10$

Media $\pm$ desviación estándar (pirfenidona): $316,5 \pm 9,748$, $n=10$

Diferencia entre las dos medias: $-23,50 \pm 10,90$ Conclusión: eficacia de la pirfenidona en el límite de la significancia ($P = 0,045$).

Prueba de tritocualina a 20 mg/kg frente a bleomicina para el colágeno (hidroxiprolina).

- Prueba t no pareada (prueba de Student)
- Valor de $P < 0,0001$
- Valor de P resumido: $P < 0,0001$ ¿Es la prueba significativa? Sí

¿Es la prueba altamente significativa? Sí, la diferencia es muy elevada ($P = 0,0001$) significancia muy alta.

Media $\pm$ desviación estándar (bleomicina): $340,0 \pm 4,888$, $n=10$

Media $\pm$ desviación estándar (trito a 20 mg/kg): $280,0 \pm 7,528$, $n=10$

Diferencia entre las dos medias: $-60,00 \pm 8,975$ Conclusión: eficacia muy elevada de la tritocualina con una significancia alta.

La tritocualina tiene una fuerte acción sobre la inhibición de la formación de colágeno que es muy superior a la de la pirfenidona. La significancia también es importante ($P = 0,0001$) - Véase la figura 2A.

El ensayo de citocinas: La tritocualina también inhibe en gran medida $\text{TGF}\beta$. ($P = 0,001$) como la pirfenidona ($P = 0,001$) - véase la figura 1A.

La tritocualina podría ser utilizada en diferentes formas, además de su forma de "comprimido" sin modificar su eficacia, por ejemplo en forma de cápsula dura, jarabe, gel oral, cápsula o comprimido de disgregación programada.

5 La tritocualina ya se ha utilizado en seres humanos en una dosis de 3 mg/kg, pero nunca en la fibrosis pulmonar idiopática, sin embargo, esta dosis debe ser activa en los seres humanos en esta patología.

10 De hecho, las dosis utilizadas en los animales son generalmente 10 veces superior a las utilizadas en los seres humanos. Por ejemplo, Esbriet se utiliza en la dosis de 100 mg/kg en ratones, mientras que en los seres humanos la dosis utilizada es de solamente 15 mg/kg.

Esta relación de dosis es probablemente la misma para la tritocualina. Las dosis que podrían ser eficaces serían entonces de 3 a 40 mg/kg.

REIVINDICACIONES

1. Sustancia que tiene una actividad agonista sobre el receptor H4 de histamina para su uso en el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática, caracterizada por que está constituida por un isómero o por una mezcla de isómeros de la 7-amino-4, 5, 6-trietoxi-3-(5, 6, 7, 8-tetrahidro-4-metoxi-6-metil-1,3-dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5-il) ftalida o tritocualina.
5
2. Sustancia para su uso según la reivindicación 1, caracterizada por que inhibe el TGF β .
3. Sustancia para su uso según la reivindicación 1 o 2, caracterizada por que está envasada en diferentes formas galénicas: cápsulas duras, comprimidos, cápsulas, jarabe, gel.
10

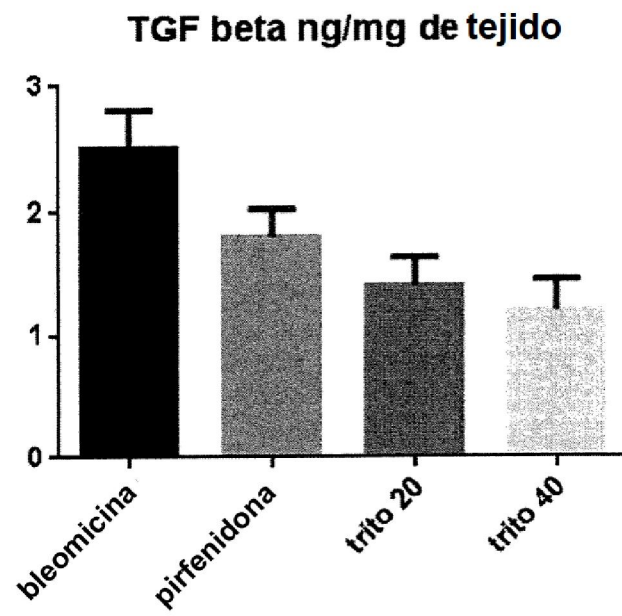


FIGURA 1A

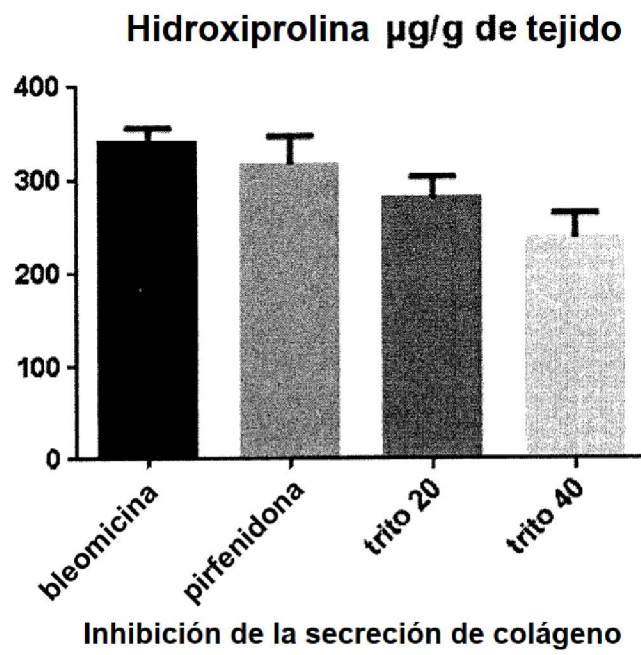


FIGURA 2A

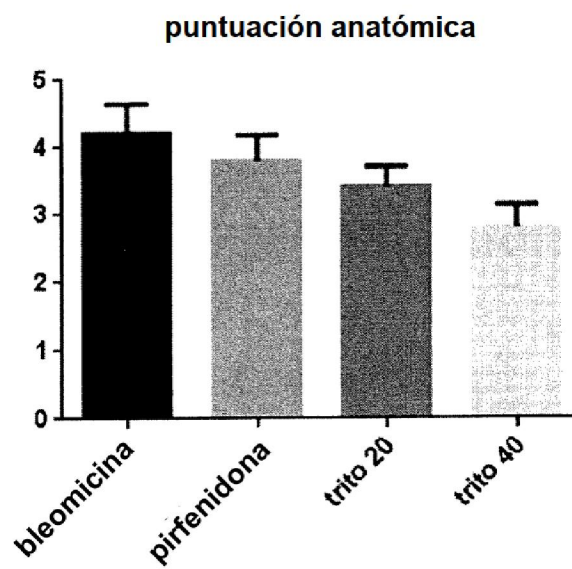


FIGURA 2B

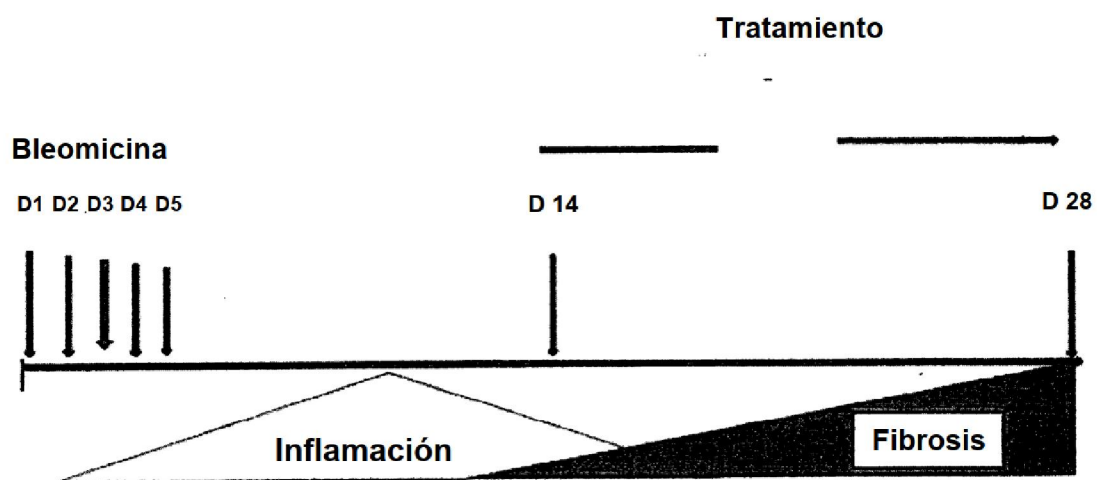


FIGURA 3A



FIGURA 3B

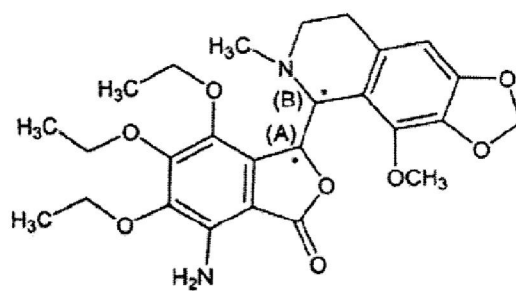


FIGURA 4A

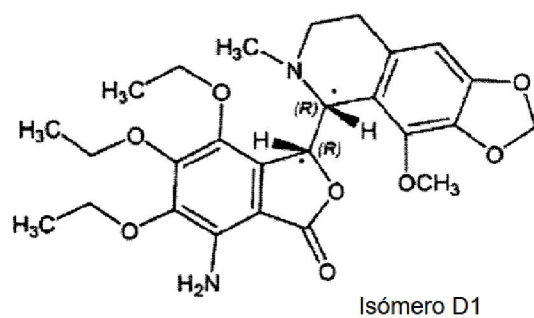


FIGURA 4B

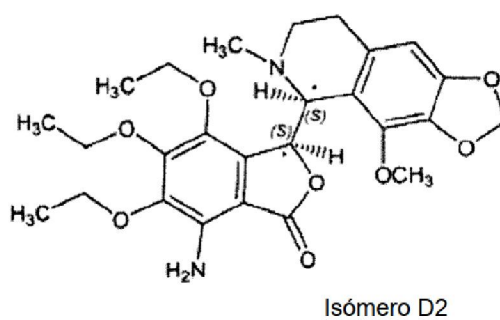


FIGURA 4C

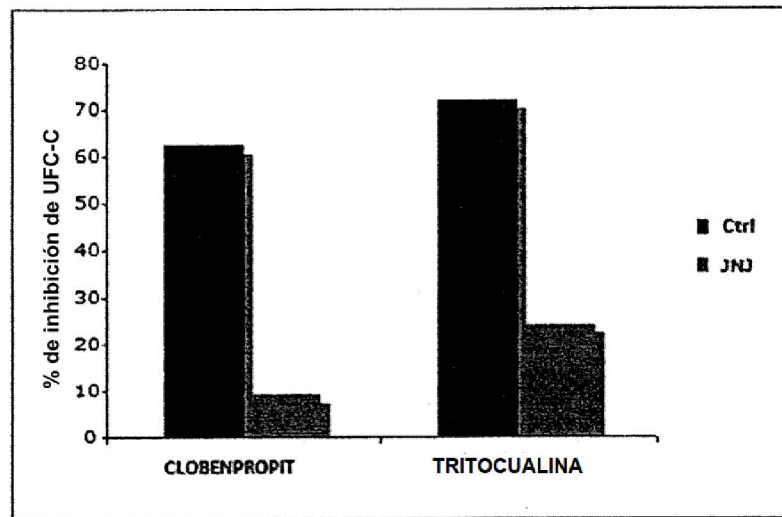


FIGURA 5