

402545



P. 50.802.-

Bernardo-Rednick-Tucker

Case 1-Spain

Int. Cl.²: A61J, A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

SECCION TECNICA

CLASIFICACION I. P. C.

CLASE _____

SUBCLASE _____

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES

entidad norteamericana

establecida en 1500 Spring Garden Street, Filadelfia,
Pensilvania, 19101 Estados Unidos de
América

por: "UN METODO PARA LA PREPARACION DE UN BOLO ESTRATI-
FICADO VETERINARIO QUE TIENE UNA CAPA DE LIBERA-
CION PROLONGADA CONTIGUA A UNA CAPA DE LIBERACION
INMEDIATA" (Clase Internacional A61k)

14.5.72

402545

23 MAY 1972



Esta invención se refiere a una nueva forma de dosificación a emplear en la práctica veterinaria, particularmente para la administración de sustancias terapéuticas a animales rumiantes tales como ganado vacuno y ovejas. Más específicamente, esta invención se refiere a un bolo estratificado que proporciona una liberación rápida y prolongada de una sustancia terapéuticamente activa en una dosis unitaria simple.

El bolo de liberación prolongada empleado para la práctica veterinaria es conocido en la técnica de patentes. Estas formas de dosificación tienen magnitud suficiente por lo que se refiere a densidad y peso para detenerse en el saco rumeno-reticular y permanecer en el mismo en lugar de pasar al tracto alimentario y eliminarse intactas. La forma física de estas unidades de dosificación se conserva durante un largo periodo de tiempo en el saco en tanto que la sustancia terapéuticamente activa está siendo liberada lentamente por acción erosiva o de solubilización dentro del saco rumeno-reticular. En otros términos, cualquiera que sea la sustancia terapéuticamente activa a administrar, el bolo propiamente dicho tiene que cumplir con los requisitos físicos por lo que se refiere a densidad y peso. Con objeto de satisfacer los requisitos apropiados de densidad y peso, se puede emplear en la preparación del bolo hierro o cualquier otra matriz de densi-



dad relativamente alta. La Patente de los EE.UU. Número 3.056.724 describe un bolo veterinario que proporciona la sustancia biológicamente activa durante un periodo de tiempo prolongado. En el caso de una sustancia terapéutica tal como, por ejemplo, una sulfonamida o un antibiótico, la patente revela que sería posible proporcionar un nivel en sangre durante tres meses o más. La patente arriba indicada describe también que el ritmo de liberación se consigue variando la temperatura de calcinación utilizada en la preparación de las píldoras. Se emplean temperaturas extremadamente altas para calentar las píldoras proyectadas para permanecer en el saco rumeno-reticular de los animales durante un periodo prolongado de tiempo. La medicación prolongada proporcionada por el procedimiento de la Patente Núm. 3.056.724 puede durar desde semanas hasta más de un año, y es deseable con objeto de impedir el retraso en el crecimiento y desarrollo del animal, esto es, que se trata de un tipo de medicación más profiláctico que curativo.

En lugar de tener una medicación capaz de durar durante meses o un año tal como se enseña en la Patente arriba indicada, en muchos casos es necesario administrar a un animal enfermo una sulfonamida u otro medicamento análogo varias semanas antes de sacrificarlo. Cuando se trata de rumiantes para producción de carne, cualquier medica-

402545

23



5 ción administrada en dosis terapéuticas debe estar prácticamente eliminada de los tejidos antes de sacrificar los animales. La Patente de los EE.UU. Núm. 3.507.952 describe un bolo mejorado de liberación duradera para uso veterinario que satisface el requisito de liberación arri-
10 ba indicado. La patente describe un bolo que tiene un espectro de liberación duradera del medicamento predecible y controlado durante un periodo de tiempo relativamente corto, esto es, que el bolo se desintegra en el rumen en el espacio de 10 días aproximadamente, y los tejidos del animal están exentos del medicamento al cabo de 3 semanas.

15 Sin embargo, existe todavía un problema fundamental que no son capaces de resolver estos bolos de la técnica anterior. Se requiere un transcurso de 12 horas como mínimo después de la administración, para que cualquiera de los bolos conocidos de sulfonamida de liberación prolongada muestren niveles terapéuticos en el plasma sanguíneo. El nivel terapéutico mínimo recomendado de sulfonamida es de 5 mg/100 ml. Cuando se administran estas sulfonamidas de acción prolongada a los rumiantes, es preciso
20 administrar también inyecciones intravenosas o tabletas normales de sulfonamida adicionales para proporcionar un alto nivel inicial. En resumen, es necesario el tratamiento simultáneo de los rumiantes con una forma de dosificación parenteral o de tipo tableta además del bolo de li-
25



beración prolongada para asegurar el alcance rápido de niveles terapéuticos en sangre al mismo tiempo que una terapia prolongada.

5 La diarrea del ganado, que es una enfermedad altamente contagiosa en las terneras durante los primeros días después del nacimiento, es un ejemplo típico en el que es necesaria una medicación antibiótica inmediata. Esta enfermedad es causada por microorganismos y, debido a la violencia del mal, es imperativo que la medicación esté disponible para el animal a partir de la forma de dosificación lo más pronto posible. Las terneras tienen necesidad de una medicación inmediata para eliminar la invasión bacteriana, y de un efecto de liberación prolongada para tratar la diarrea sintomáticamente.

10

15

Por consiguiente, el objeto de la presente invención es proporcionar una forma de dosificación simple que proporciona no sólo un rápido nivel terapéutico en sangre sino también una terapia prolongada que es esencial en el tratamiento antibiótico de los rumiantes. Esta forma de dosificación eliminaría la necesidad de una dosis parenteral concomitante.

20

Es un objeto más de esta invención proporcionar una forma de dosificación simple para los rumiantes productores de carne que acrecienta la rapidez de obtención

25

402545

23 MAR 1972



de niveles adecuados en sangre y acorta el tiempo de eliminación después del tratamiento requerido con las sulfonamidas de acción prolongada.

5 Así pues, de acuerdo con esta invención, se proporciona un bolo estratificado veterinario de efecto prolongado que proporciona una dosis inicial para alcanzar rápidamente un nivel terapéutico junto con una liberación prolongada uniforme y excelente del medicamento durante un periodo de tiempo largo y controlado. El bolo estratificado de esta invención proporciona mayores niveles en 10 plasma que el nivel terapéutico mínimo recomendado (5 mg/%) en menos de la mitad del tiempo que requiere el bolo de la técnica anterior para alcanzar este nivel. El bolo es ventajoso adicionalmente por el hecho de que se puede 15 administrar a los rumiantes productores de carne para efectos terapéuticos varias semanas antes de sacrificar los animales y el presente medicamento estará prácticamente eliminado de los tejidos animales en el momento de matarlos, es decir, que se acorta el tiempo de eliminación 20 después del tratamiento.

Por tanto, el método y las composiciones de esta invención solucionan el inconveniente de la técnica anterior consistente en la imposibilidad de obtener al mismo tiempo una liberación inmediata y prolongada de un medicamento en una dosis simple y cubren la necesidad comercial de una tal unidad de dosificación en el campo vete- 25



rinario.

La composición de acuerdo con esta invención comprende un bolo estratificado veterinario que contiene una carga y una sustancia terapéuticamente activa en cada capa.

5 La carga es una materia densa y lo bastante pesada para permitir que el bolo se aloje en el saco rumeno-reticular de un animal.

10 Las tabletas estratificadas para administración humana son bien conocidas en la técnica farmacéutica. Sin embargo, no existe técnica alguna anterior que describa un bolo estratificado que tenga la magnitud y las características de liberación inmediata y de efecto prolongado arriba indicadas, las cuales son necesarias para ciertas enfermedades veterinarias.

15 Las diferencias entre la tableta estratificada de la técnica anterior y el bolo estratificado de liberación prolongada de esta invención son totalmente evidentes a partir de la descripción que sigue, considerada junto con los dibujos que se adjuntan, en los cuales:

20 la Fig. 1 es un alzado lateral de la tableta estratificada de la técnica anterior;

la Fig. 2 es un alzado lateral de un bolo estratificado de la presente invención;

25 la Fig. 3 es una vista en planta desde arriba del bolo estratificado;

402545

23



la Fig. 4 es una vista desde un extremo del bolo estratificado que se muestra en la Fig. 2;

la Fig. 5 es una vista en corte transversal, tal como se ve a lo largo de la línea 5-5 de la Figura 3.

5 Haciendo referencia específicamente a la Fig. 1, la tableta estratificada 2 tiene una capa de liberación inmediata 4 y una capa de liberación prolongada 6. Esta tableta representa una de las tabletas estratificadas de mayor tamaño de la técnica anterior. La tableta pesa aproximadamente 1,0 gramos, tiene un diámetro de 12,8 mm y un
10 espesor de 5,7 mm.

En las figs. 2 a 5 se describe el bolo estratificado de liberación prolongada de esta invención. El bolo
15 pesa 25,97 gramos y tiene una capa 12 de liberación inmediata y una capa 14 de liberación prolongada. La longitud del bolo, medida horizontalmente a lo largo de la Fig. 2 es aproximadamente de 6,83 cm. La anchura del bolo, medida verticalmente en la Fig. 3, es de 21,9 mm, y el espesor del bolo medido verticalmente en la Fig. 4 es de 16,0
20 mm.

Una vista adicional de la capa de liberación inmediata 12 y la capa de liberación prolongada 14 se presenta en el corte transversal que se muestra en la Fig. 5.

En resumen, el bolo estratificado medio al que se refiere esta invención y que se describe en la Fig. 2, pesa
25

14.5.72



26 veces más que las tabletas estratificadas de la técnica anterior más recientes. Otras dimensiones tales como espesor y longitud son de 3 a 6 veces mayores que las tabletas estratificadas actualmente existentes. Para la preparación del bolo estratificado de esta invención, es necesaria una máquina de fabricación de tabletas especialmente modificada.

Una capa del bolo está destinada a disolverse o desintegrarse rápidamente una vez alcanzado el saco rumeno-reticular y proporcionar así prontamente un nivel terapéutico en sangre del medicamento. Contigua a la primera capa de liberación inmediata hay una capa de liberación prolongada que permite una liberación controlada, predecible y de efecto duradero del medicamento. El efecto de liberación prolongada se consigue mediante el empleo de un lubricante en ciertos intervalos de porcentaje críticos como se detalla en la Patente de los EE.UU. Número 3.507.952.

Más específicamente, la capa de liberación inmediata se puede formar convenientemente mezclando el medicamento con una o más cargas, y granulando la mezcla. Para facilitar la desintegración de esta capa se pueden utilizar desintegrantes de tabletas tales como, por ejemplo, almidón.

La capa de liberación prolongada se puede preparar

402545



también utilizando la técnica de granulación. Se granula la mezcla de polvos de la materia de carga y el medicamento. Se tamizan los gránulos y se incorpora al material granulado la cantidad deseada de lubricante.

5 Los materiales granulados de liberación inmediata y prolongada se ponen luego en tolvas separadas de una máquina de producción de tabletas y se comprimen para darles la forma de bolos estratificados.

10 El lubricante empleado en la capa de liberación prolongada puede ser cualquiera de los lubricantes insolubles en agua más comunes para tabletas, tales como, por ejemplo, estearato magnésico, estearato sódico, estearato cálcico, ácido esteárico en polvo, talco, parafina, manteca de cacao, grafito, licopodio o combinaciones de los mismos.

15 Los lubricantes preferidos son derivados de ácidos grasos, especialmente los estearatos, tales como, por ejemplo, estearato magnésico, estearato sódico, estearato cálcico y ácido esteárico. Con objeto de conseguir un espectro de liberación prolongada predecible y definido, el material lubricante debería estar presente en una proporción comprendida entre aproximadamente 1% y aproximadamente 3,5% en peso de la capa de liberación prolongada. Lo más ventajoso es que el lubricante esté presente en una proporción comprendida entre aproximadamente 2,5% y aproximadamente 3,5% en peso de la capa de liberación prolongada.

20

25

14.5.72



Como ejemplos de las cargas densas que se pueden emplear como matriz se pueden citar polvo de hierro, sulfato cálcico dihidratado, cemento Portland, yeso, cemento de oxioduro de magnesio, o mezclas de los mismos. La carga estará presente en una proporción comprendida entre aproximadamente 5% y aproximadamente 95% en peso referida a los sólidos totales. Preferiblemente, la carga estará presente en una proporción comprendida entre aproximadamente 25% y aproximadamente 75%.

Cuando son necesarios aglutinantes o agentes de granulación para asegurar una cohesividad adecuada del bolo, se pueden emplear gomas naturales y constituyentes de goma tales como, por ejemplo, goma arábica, goma tragacanto, agar, y pectina. Ulteriormente, como ejemplos de aglutinantes se podrían citar ésteres de celulosa, polivinilpirrolidona y materias proteínáceas tales como, por ejemplo, gelatina, caseína y zeína.

Será evidente para los expertos en la técnica de la granulación que el aglutinante es un medio farmacéutico clásico comúnmente utilizado y no constituye un aspecto esencial de esta invención, por lo que la cantidad de aglutinante puede variar.

El bolo estratificado veterinario de acuerdo con esta invención y un método para su preparación se ilustrarán además por el ejemplo específico que sigue:

23 MAYO 1972

402545



EJEMPLO

Se prepara una mezcla de granulación a partir de los siguientes polvos:

Gránulos de Liberación Prolongada

	<u>Ingredientes</u>	<u>Gramos/Bolo</u>
5	Sulfametazina, farmacopea de los EE.UU.	13,000
	Sulfato cálcico, dihidratado	7,000
	Polivinilpirrolidona	1,125
	Tinte Amarillo núm. 5, F.D. & C.	0,005
10	Tinte Azul núm. 1, F.D. & C.	0,005
	Agua purificada	Variable
	Estearato magnésico	0,213

La polivinilpirrolidona y los tintes amarillo y azul se disuelven en agua. Los polvos de sulfametazina y sulfato cálcico dihidratado se mezclan y granulan con la solución de polivinilpirrolidona-tintes. Se tamiza la mezcla y se seca durante una noche a 48,9°C. El producto granulado y seco se pasa a través de un tamiz de 2,38 mm de abertura de malla, y se añade el estearato magnésico al producto granulado, con mezclado.

402545 23 MAYO 1972



Gránulos de Liberación Inmediata

	<u>Ingredientes</u>	<u>Gramos/Bolo</u>
	Sulfametazina, farmacopea de los EE.UU.	3,0000
5	Carbonato cálcico precipitado, farmacopea de los EE.UU.	0,0860
	Glicocola, N.F.	0,4290
	Almidón, farmacopea de los EE.UU.	0,4290
	Polivinilpirrolidona (PVP)	0,2150
	Tinte Amarillo Núm. 5, F.D. & C.	0,0009
10	Agua purificada, farmacopea de los EE.UU.	variable
	Almidón, farmacopea de los EE.UU.	0,2574
	Acido algínico	0,2574
	Sulfosuccinato de dioctilo y sodio, N.F.	0,0129

15 Los polvos de sulfametazina, carbonato cálcico, glicocola y almidón se mezclan a fondo. Se granula la mezcla con una solución acuosa de la PVP y el tinte amarillo. La mezcla húmeda se pasa a través de un tamiz de 4,76 mm de abertura de malla en un granulador oscilante sobre bandejas de secado. La mezcla tamizada se seca después a 48,9°C durante 12 horas. El producto granulado y seco se hace pasar por un tamiz de 2,38 mm de abertura de malla en el granulador oscilante de Stokes y se añade el resto del almidón junto con el ácido algínico y el sulfosuccinato de dioctilo y sodio.

20

14.5.72

402545



Los productos de liberación inmediata y prolongada se ponen en tolvas separadas en una máquina de producción de tabletas DD2-11HH de Stokes modificada utilizando taladradores oblongos que tienen un tamaño de 21,8 mm x 6,8 mm y dispuestos en forma cóncava en una rueda de 4,37 cm de diámetro, de 2,80 mm, con un borde plano de 2,54 mm. Los gránulos de liberación prolongada se alimentan primeramente al troquel con el taladrador inferior ajustado a una profundidad tal que dé el peso de carga deseado. El taladrador superior apisona luego los gránulos de liberación prolongada justamente lo preciso para formar una capa cohesiva. El troquel se desplaza luego a la segunda tolva que contiene los gránulos de liberación inmediata. Estos gránulos se alimentan al troquel encima de la capa de liberación prolongada, en cuyas condiciones se comprimen luego completamente ambos granulados hasta alcanzar la dureza deseada.

El producto final es un bolo estratificado oblongo y comprimido que comprende una mezcla de sustancia terapéuticamente activa, una carga densa inerte y desde aproximadamente 1,0% a 3,5% de un lubricante. El bolo proporciona un espectro de liberación controlada que hace posible al mismo tiempo una liberación inmediata y una liberación prolongada del medicamento. El bolo acabado tendrá un peso comprendido entre aproximadamente 10,0 gramos y aproxima-

402545



madamente 50,0 gramos, y tendrá una densidad de hasta 8,0. Ventajosamente, el bolo acabado pesará desde aproximadamente 20,0 gramos hasta aproximadamente 40,0 gramos y tendrá una densidad de aproximadamente 1,5 a 5,0. La longitud del bolo será de aproximadamente 38,1 mm a aproximadamente 76,2 mm. La capa de liberación inmediata se desintegra por completo en un plazo de media hora y proporciona rápidamente un nivel terapéutico en sangre de la sustancia terapéuticamente activa. La capa de liberación prolongada se desintegra en un plazo de 48 horas y proporciona una liberación prolongada y controlada del medicamento, manteniendo un nivel terapéutico durante al menos 72 horas. El medicamento está eliminado esencialmente de los tejidos del animal en un período de dos semanas aproximadamente.

Los bolos estratificados de esta invención que contienen sulfametazina se ensayaron in vivo para determinar los niveles en plasma de sulfonamida libre en el ganado vacuno y para observar también la presencia de restos de la droga en los tejidos durante un cierto período de tiempo. Los pacientes experimentales para este estudio fueron doce novillas Hereford. Todos y cada uno de los animales recibieron una dosis lo más próxima posible a 220 mg/kg de peso corpóreo. Se extrajo sangre asépticamente de la vena yugular pasándola a recipientes heparinizados en los que

14.5.72

402545



se había hecho el vacío ("vacutainers") al cabo de 0, 6, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168, 192, 216, 240, y 264 horas inclusive desde el momento de la dosificación, y se analizó respecto al contenido en sulfonamida.

5 Tres de los animales se sacrificaron a las 48 horas, tres al cabo de 144 horas, tres más a las 240 horas, y otros tres a las 264 horas de la administración de los bolos, y en todos los casos se recogieron los riñones y 1,0 kg de cada uno de los tejidos siguientes, congelándolos inmediatamente: músculo esquelético, graso, y del hígado. Los tejidos congelados se ensayaron más tarde con respecto a la presencia de la sulfonamida.

10 Los resultados de estos ensayos in vivo se presentan en las tablas que siguen. La Tabla 1 representa concentraciones de sulfametazina en plasma después de la administración del bolo estratificado.

14.5.72

402545

23 MAY 1972



Tabla 1 - Mg de sulfametazina por 100 ml de plasma

Animal Número	Tiempo (Horas)										
	0	6	12	24	48	72	96	120	144		
254	0,00	7,53	10,57	15,58	13,17	6,73	1,72	0,24	0,10		
255	0,00	6,02	9,63	12,89	9,80	---	---	---	---		
256	0,00	5,49	6,94	6,88	8,44	7,97	4,65	1,50	0,35		
258	0,00	6,73	9,38	12,92	11,58	5,95	1,92	0,35	0,11		
259	0,00	6,24	8,74	11,73	10,80	3,78	0,72	0,11	0,00		
260	0,00	6,14	8,98	9,41	8,44	---	---	---	---		
261	0,00	5,66	9,29	14,28	10,87	8,22	2,98	0,36	0,11		
263	0,00	5,40	7,56	7,94	7,49	5,42	2,74	0,51	0,11		
264	0,00	4,85	7,84	13,21	11,53	4,87	1,05	0,12	0,00		
265	0,00	4,83	5,65	6,60	10,50	8,13	2,87	0,51	0,25		
267	0,00	5,99	7,71	8,55	5,81	---	---	---	---		
268	0,00	7,08	10,66	12,81	7,54	2,35	0,61	0,11	0,00		
Valor medio	0,00	6,00	8,61	11,07	9,66	5,94	2,14	0,42	0,11		

14.5.72

1 17 1

402545

23 MAY 1972

Tabla 2 - Niveles de Sulfonamida Libre
en los Tejidos

5	Tiempo de Recogida del Teji- do	Partes por millón de sulfonamida libre			
		Graso	Muscular	Riñón	Hígado
	48 hr.	6,30	17,33	15,70	20,50
	144 hr.	0,10	< 0,20	0,52	0,62
	240 hr.	< 0,04	< 0,04	< 0,04	< 0,04
10	264 hr.	< 0,04	< 0,04	< 0,04	< 0,04

Los resultados arriba expuestos indican que esta-
ban presentes niveles medios de 6,0 mg/100 ml al cabo de 6
horas, quedando todavía 5,94 mg/100 ml después de trans-
curridas 72 horas. Ambos niveles están por encima del ni-
vel terapéutico mínimo recomendado de 5 mg/100 ml. Los te-
15 jidos animales mostraban restos inferiores a 0,04 partes
por millón de sulfonamida diez días después de la adminis-
tración.

En resumen, el procedimiento de ensayo normalizado
20 en animales arriba indicado demuestra que cuando se admi-
nistra un bolo de liberación prolongada estratificado de
acuerdo con esta invención al ganado vacuno, se alcanzan
rápidamente niveles terapéuticos en sangre y se mantienen
durante varios días. Además de esto, se ha acortado el
25 tiempo de eliminación del medicamento de los tejidos. Los

restos en los tejidos que se han encontrado requieren un período de eliminación de 21 días antes de que la carne de los animales tratados pueda ser utilizada para el consumo humano. Como se ha observado arriba, la sulfametazina se había eliminado relativamente de los tejidos diez días después de la administración.

Aunque la invención se ha ilustrado específicamente utilizando sulfametazina debido a que las ventajas son particularmente adecuadas para esta medicación, se apreciará que es útil para cualquier medicamento sólido que se desee proporcionar en forma combinada de liberación inmediata y prolongada. El medicamento se puede encontrar en forma de una base, una sal o un éster, y puede ser de naturaleza soluble o insoluble. Así, por ejemplo, el medicamento puede ser un derivado de sulfonamida tal como sulfametazina, sulfatiazina, un tranquilizante tal como clorpromazina, un antibiótico tal como cloramfenicol, tetraciclina o penicilina, un antihelmíntico tal como fosfato de piperazina, un agente anti-hinchable tal como organopolisiloxano, suplementos para el crecimiento a base de hormonas tales como estilbesteroles y muchos medicamentos más tales como vitaminas y los utilizados en el tratamiento de la enteritis bacteriana, tales como la furazolidona.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América el 18 de Mayo de 1971, bajo

402545

27



el número 144.499, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

- REIVINDICACIONES -

10

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

15

1ª.- Un método para la preparación de un bolo estratificado veterinario que tiene una capa de liberación prolongada contigua a una capa de liberación inmediata que comprende preparar productos granulados separados de liberación inmediata y prolongada que contienen un medicamento y una carga densa al menos en uno de los productos granulados, poner dichos productos granulados en tolvas separadas y comprimir selectivamente dichos productos granulados para formar un bolo estratificado.

20

25

2ª.- El método de la reivindicación 1ª, en el que el medicamento es una sulfonamida o antibiótico y la carga densa es sulfato cálcico dihidratado o polvo

21.12.72

402545



de hierro.

3ª.- El método de la reivindicación 2ª, en el que el medicamento es sulfametazina y la matriz de carga es sulfato cálcico dihidratado.

5 4ª.- Un método para la preparación de un bolo estratificado veterinario que tiene una capa de liberación prolongada contigua a una capa de liberación inmediata.

10 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, representado en los dibujos que se acompañan y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de veintiuna hojas escritas a máquina por una sola cara.

27 DIC. 1972

Madrid,

P.A.

Alberto de Elizaburu
Per Fouch

21.12.72

402545 23 MAY 1979

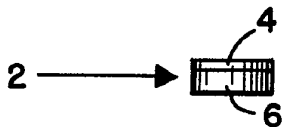


FIG. 1.

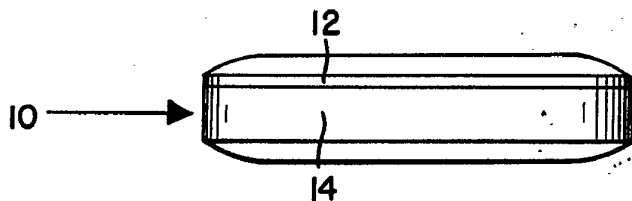


FIG. 2.

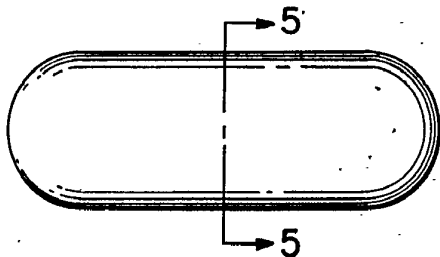


FIG. 3.

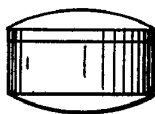


FIG. 4.

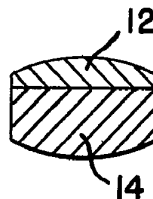


FIG. 5.

Alberto de Elzabitu
Por Poder