



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



① Número de publicación: **2 199 687**

② Número de solicitud: 200201853

⑤ Int. Cl.⁷: A61K 31/702

A61P 1/12

⑫

SOLICITUD DE PATENTE

A1

⑫ Fecha de presentación: **05.08.2002**

⑬ Fecha de publicación de la solicitud: **16.02.2004**

⑬ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
16.02.2004

⑦ Solicitante/s: **UNIVERSIDADE DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA**
Edificio CACTUS-CITT-Campus Sur
15782 Santiago de Compostela, A Coruña,
ES

⑦ Inventor/es: **Ares Mazás, María Elvira;**
Castro Hermida, José Antonio;
Blanco Méndez, José y
Otero Espinar, Francisco Javier

⑦ Agente: **No consta**

⑤ Título: **Utilización de la beta-ciclodextrina en la preparación de medicamentos para el tratamiento de las enfermedades humanas o animales causadas por parásitos pertenecientes al género *Cryptosporidium*.**

⑤ Resumen:

Utilización de la β -ciclodextrina en la preparación de medicamentos para el tratamiento de las enfermedades humanas o animales causadas por parásitos pertenecientes al género *Cryptosporidium*.

Utilización de la β -ciclodextrina (CAS RN: 7585-39-9), en la preparación de medicamentos para el tratamiento de las enfermedades humanas o animales causadas por parásitos pertenecientes al género *Cryptosporidium*. Administrada por vía oral, sola o formando complejos de inclusión como agente profiláctico y/o terapéutico en el tratamiento de la cryptosporidiosis animal. La β -ciclodextrina y sus complejos pueden administrarse como tales o incluirse en el agua de bebida y mezclados con el pienso, utilizando para ello diversas formulaciones que faciliten su administración; y pueden emplearse para favorecer la eliminación de las formas infectantes de *Cryptosporidium* (los ooquistes) existentes en aguas residuales y purines.

ES 2 199 687 A1

DESCRIPCION

Utilización de la β -ciclodextrina en la preparación de medicamentos para el tratamiento de las enfermedades humanas o animales causadas por parásitos pertenecientes al género *Cryptosporidium*.

Sector de la técnica

La diarrea neonatal en rumiantes domésticos es una de las principales causas de pérdidas económicas directamente relacionada con la mortalidad y morbilidad, con los costes de tratamiento y los retrasos en el crecimiento de los animales. Es un proceso de etiología multifactorial, y son varios los agentes enteropatógenos que pueden estar implicados en brotes epidémicos: Además, el manejo de los animales, estado nutricional y el entorno son factores que repercuten en la aparición de la enfermedad. La prevalencia de los agentes responsables difiere según el área geográfica y la edad del animal. Sin embargo, diversos estudios señalan a *Cryptosporidium parvum* como el enteropatógeno más comúnmente diagnosticado en las ganaderías bovina, ovina y caprina (de Graaf, D.C. *et al.*, J.E. *Int. J. Parasitol.* (1999) 29:1269-1287). Las formas infectantes, los ooquistes, se eliminan en grandes cantidades en las heces de los individuos parasitados durante la fase aguda de la infección, tienen un pequeño tamaño (4,5-5 μm) y son resistentes a las condiciones ambientales y a los desinfectantes habitualmente empleados. Además, el parásito presenta una gran capacidad de multiplicación en el hospedador, siendo la dosis mínima infectante muy baja y ofreciendo una resistencia notable a la terapia específica (Kosek, M. *et al. Lancet Infect. Dis.* (2001) 1: 262-269).

Paralelamente, la frecuente presencia de *C. parvum* como parásito oportunista en enfermos inmunocomprometidos, así como su asociación con el incremento en la morbilidad y malnutrición infantil en países en vías de desarrollo, son hechos que denotan la importancia de la cryptosporidiosis (Fayer, R. *Cryptosporidium* and Cryptosporidiosis (R. Fayer (Ed.). CRC Press, Boca raton, Florida. 1997). Por otra parte, *Cryptosporidium* ha emergido como un nuevo agente contaminante de medios hídricos, aguas residuales y purines entre otros, al estar implicado en brotes epidémicos desencadenados por el consumo de agua de bebida contaminada que alertaron a la opinión pública, ya que es éste el mecanismo de transmisión más importante por sus potenciales repercusiones numéricas (Smith, H.V. *et al. Parasitol. Today.* (1998) 14:14-22).

Aunque ciertos fármacos ofrecieron mejorías clínicas y/o parasitológicas, la ausencia actual de una terapia específica frente a la infección por *Cryptosporidium* sigue representando una cuestión pendiente para la sanidad humana y animal.

En rumiantes recién nacidos y de hasta tres meses de edad, en la actualidad, tan sólo el lactato de halofuginona, la paromomicina y el decoquinato han demostrado ser parcialmente efectivos en la prevención y en el tratamiento de la cryptosporidiosis, al disminuir el período de excreción ooquistica y la gravedad de la diarrea, cuando se administran durante períodos que oscilan entre 3 y 21 días e incluso hasta 8 semanas. Sin embargo, en algunos casos, ciertos autores comprobaron la aparición de reinfecciones asintomáticas una vez suspendido el tratamiento (Villacorta, L; Peeters, J.E.; Vanopdenbosch, E.; Ares-Mazás, E. and Heys, H. *Antimicrob. Agents Chemother.* (1991) 35: 283-287; Fayer; R. and Ellis, W. *J. Parasitol.* (1993) 79:771-774; Naciri, M. *et al.*, J.E. *Vet. Parasitol.* (1993) 45: 199-207; Mancassola, R.; Richard, A. and Naciri, M. *Vet. Parasitol.* (1997) 69:31-37; Causapé, A.C. *et al.*, *Res. Rev. Parasitol.* (1999) 59: 41-46; Viu, M. *et al.*, *Vet. Parasitol.* (2000) 90:283-287). De ellos, y para uso exclusivamente veterinario, el lactato de halofuginona ha sido comercializado bajo el nombre de Halocur[®], formulado como solución oral (0,5 $\mu\text{g}/\text{mL}$) e indicado para la prevención y reducción de diarreas ocasionadas por *C. parvum* en terneros recién nacidos, debiendo ser administrado una vez al día y a la misma hora durante 7 días consecutivos.

En el hombre, y debido a que el curso clínico de la cryptosporidiosis depende fundamentalmente del estado inmunitario, las opciones terapéuticas varían considerablemente. En adultos inmunocompetentes y en niños, la infección suele ser autolimitada por lo que no está indicado tratamiento. Sin embargo, al tratarse de una enfermedad diarreica se aconseja la hidratación. En enfermos de SIDA, en los que la infección puede cronificarse, el tratamiento ideal implica la restauración parcial de la función inmune con terapia antirretroviral. Palella, F.J. *et al. New Eng. J. Med.* (1998) 338:853-860, comprobaron que la morbilidad y mortalidad por infecciones oportunistas han decrecido enormemente con el empleo de esta terapia. Incluso varios estudios demostraron un descenso en la prevalencia de la cryptosporidiosis subsecuente a la aplicación de este tratamiento (Kim, L.S. *et al. J.Clin. Infec. Dis.* (1998) 27:655-656; Lemoing, V. *et al. AIDS* (1998) 12: 1395-1397). Además, varios trabajos han demostrado la resolución de la diarrea por *Cryptosporidium* coincidiendo con un aumento en el número de linfocitos T CD4 pa-

raleo a la administración de la terapia antirretroviral triple (Carr, A. *et al. Lancet* (1998) 351:256-261; Foudraine, N.A. *et al. AIDS* (1998) 12:35-41).

Si este tratamiento antirretroviral no es posible, pueden ser considerados varios antibióticos que demostraron una cierta eficacia frente a *Cryptosporidium*, como la paromomicina, la nitazoxanida y la azitromicina. De ellos, la paromomicina es la más ampliamente empleada y presenta cierta actividad en modelos experimentales y ensayos clínicos (Fichtenbaum, C.J. *et al. Clin. Infec. Dis.* (1993)16:298-300; Flanigan, T.P. *et al. Am. J. Med.* (1996)100:370-372). Una combinación paromomicina-azitromicina ha sido propuesta por Smith, N.H. *et al. Infec. Dis.* (1998) 178:900-903) pudiendo ser consideradas terapias experimentales (Crabb, J.H. *Adv. Parasitol.* (1998) 40:121-149).

La nitazoxanida es uno de los últimos fármacos evaluados frente a la cryptosporidiosis humana. Es un nitrotiazol benzamida con amplia actividad frente a protozoos, helmintos y bacterias. En un estudio realizado en México, en 15 enfermos de SIDA con cryptosporidiosis, se observó la resolución de la infección en la totalidad de los enfermos tras una pauta de 1-2 g/día administrada durante 10-30 días (Peregrino, G.M. *et al. XI International Conference on AIDS.* (1996), Vancouver, Canada. Resultados similares fueron obtenidos en un estudio llevado a cabo en África (Doumbo, O. *et al. Am. J. Trop. Med. Hyg.* (1997) 56: 637-639).

20 Estado de la técnica

En el caso de algunos fármacos ensayados en el tratamiento de la cryptosporidiosis humana y animal, se han podido detectar ciertas características físico-químicas que inducen a plantear que una mejora en sus propiedades biofarmacéuticas repercutiría favorablemente en su eficacia. Algunos de los problemas que frecuentemente presentan los fármacos son su baja solubilidad y estabilidad. El descubrimiento de las ciclodextrinas supuso un avance notable en la solución de estos problemas.

La formación de complejos de inclusión con ciclodextrinas permite mejorar la solubilidad de los principios activos y por consiguiente su paso a través de membranas cuando la solubilidad es un factor limitante de la misma. Por otra parte, al mejorar la solubilidad del principio activo, aumenta la fracción que difunde, con lo cual se puede disminuir la dosis de administración y lograr un mismo efecto terapéutico, lo que supone una ventaja adicional de la disminución de los efectos secundarios como consecuencia de las altas dosis administradas. Además, las propiedades físicas y físico-químicas de las ciclodextrinas permiten su formulación en las formas farmacéuticas de dosificación empleadas habitualmente (comprimidos, cápsulas, pellets, gránulos, suspensiones, etc.).

Algunos principios activos con relativa eficacia en el tratamiento de la cryptosporidiosis humana y/o animal presentan escasa solubilidad (espiramicina, furoato de diloxanida, furazolidona, halofuginona, entre otros) o problemas de estabilidad (como por Ejemplo la paromomicina) y su eficacia puede ser mejorada formulándose como complejos de inclusión con ciclodextrinas.

El objeto de la invención es la utilización de la β -ciclodextrina en la preparación de medicamentos y cualquier clase de forma farmacéutica para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de la cryptosporidiosis presente en humanos y animales.

45 Explicación de la invención

Investigamos la aplicación tanto *in vitro* como *in vivo* de nuevas formulaciones farmacéuticas con complejos de inclusión con β -ciclodextrina en el tratamiento de la cryptosporidiosis. Los principios activos, furoato de diloxanida, un derivado furánico sintético (G-1), lactato de halofuginona y paromomicina entre otros, se seleccionaron por su potencial actividad anticryptosporidial. De entre los fármacos ensayados algunos formaron complejos de inclusión (por ejemplo furoato de diloxanida y G-1) mientras que otros fueron incapaces, debido a su estructura molecular, de incorporarse a la cavidad de la β -ciclodextrina. La caracterización de los diferentes complejos empleando técnicas instrumentales adecuadas demostró la formación de complejos estables en estado sólido y en disolución, mejorando propiedades como la solubilidad y velocidad de disolución de los fármacos, e incluso la estabilidad en productos como el G-1, que se degrada en disoluciones acuosas o sufre problemas de sublimación.

Para evaluar la actividad *in vitro*, ooquistes purificados de *C. parvum* se sometieron durante diferentes tiempos de exposición (30, 60, 90 y 120 minutos) a la acción, en solución acuosa, de los principios activos seleccionados: furoato de diloxanida (10 mg/kg peso vivo) y derivado furánico G-1 (20 mg/kg peso vivo) y a dos complejos de inclusión: furoato de diloxanida: β -ciclodextrina (1:1) y derivado furánico

G-1: β -ciclodextrina (2,5%). Paralelamente, se realizaron controles con agua destilada y β -ciclodextrina (2,5%).

La viabilidad ooquistica se determinó mediante técnicas de desenquistamiento y de inclusión exclusión de colorantes vitales fluorogénicos. Los resultados obtenidos con ambos principios activos demostraron que a medida que aumenta el tiempo de exposición, disminuye el porcentaje de ooquistes desenquistados (ooquistes vacíos detectados por contraste de fases) y aumenta el número de ooquistes inviables (ooquistes que incorporan el colorante vital yoduro de propidio). Se comprobó que su formulación como complejos de inclusión mejora su actividad.

Sorprendentemente, el control de la β -ciclodextrina (2,5%) mostró un efecto importante sobre la viabilidad ooquistica, observado tan sólo transcurridos los primeros 30 minutos de exposición. Esta inesperada acción también se detectó a los distintos tiempos, obteniendo unos resultados al final del ensayo, que demuestran una mayor actividad de la β -ciclodextrina que del furoato de diloxanida y de su complejo de inclusión, y ligeramente inferiores a los obtenidos con el derivado furánico. Además, la acción de la β -ciclodextrina llegó a ser superior a la causada por ambos principios activos durante los primeros 90 minutos, y solamente fue superada cuando el derivado furánico se formuló con β -ciclodextrina.

Posteriormente, mediante bioensayos en ratones lactantes Swiss CD-1, se evaluaron las eficacias profiláctica y terapéutica del furoato de diloxanida y su correspondiente complejo de inclusión formulado en la proporción mol:mol para la dosis de 10 mg/kg peso vivo, y del derivado furánico G-1 y sus correspondientes complejos de inclusión formulados en la proporción mol:mol con un exceso de β -ciclodextrina (2,5%), ensayados para las dosis de 10, 20, 25 y 30 mg/kg peso vivo de principio activo. La determinación de la eficacia se realizó estableciendo el porcentaje de animales infectados y la intensidad de infección a los 7 días postinfección mediante examen de la totalidad del contenido intestinal homogeneizado. Se comprobó, bajo ambos regímenes de tratamiento, una reducción significativa en la intensidad de parasitación tanto con los principios activos como con sus correspondientes complejos de inclusión respecto a las camadas control. De nuevo, el control realizado con β -ciclodextrina ofreció resultados inesperados, por lo que, se evaluaron ambas eficacias profiláctica y terapéutica de una suspensión acuosa de β -ciclodextrina (2,5%) administrada tanto en una única dosis como en dosis múltiples. Se consiguió erradicar la infección cuando se administró β -ciclodextrina 2 horas antes de provocar la infección y los días 1 y 2 postinfección cada 12 h.

En la Tabla 1 se reflejan los resultados obtenidos en los distintos ensayos y se observa en el ensayo 5 la eficacia profiláctica de la β -ciclodextrina administrada 2 horas antes de provocar la infección y cada 12 horas durante 3 días consecutivos. Se refleja que tanto la prevalencia como la intensidad de infección son nulas.

TABLA 1

Eficacias profiláctica y terapéutica de la β -ciclodextrina evaluadas en ratones lactantes infectados con $2,5 \times 10^4$ ooquistes de *C. parvum*.

Ensayo n°	Intensidad de infección *	Ratones infectados (%)
1 (control infección)	2,6 \pm 1,6	100
2 (eficacia profiláctica: monodosis)	0,3 \pm 0,1	100
3 (eficacia terapéutica: monodosis)	0,2 \pm 0,1	100
4 (eficacia profiláctica: dosis múltiples)	0,1 \pm 0,1	100
5 (eficacia profiláctica: dosis múltiples)	0,0 \pm 0,0	0,0
6 (eficacia terapéutica: dosis múltiples)	0,1 \pm 0,0	33,3
7 (eficacia terapéutica: dosis múltiples)	0,1 \pm 0,0	6,2

* media \pm DE x 10^6 ooquistes/totalidad del intestino homogeneizado.

Ensayo 4: dosis cada 12 horas; ensayo 5: dos horas antes de provocar la infección y dosis cada 12 horas; ensayo 6: dosis cada 12 horas; ensayo 7: dosis cada 8 horas.

La β -ciclodextrina administrada por vía oral no es tóxica ya que no se absorbe a través del tracto gastrointestinal, impidiéndose así su acumulación en órganos (Irie, T. and Uekama. *K. J. Pharmac. Science*.

(1997) 86: 147-162). Estudios de toxicidad demostraron que, vía oral, los valores de DL_{50} superan a 12,5; 18,5 y 5 g/kg peso vivo para ratones, ratas y perros respectivamente (Szejtli, J. Cyclodextrins in Technology. (1988). J. Szejtli (Ed). Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Holanda). Tampoco se observaron efectos tóxicos en ratas cuya dieta fue suplementada en un 10% con β -ciclodextrina durante 90 días (Irie, T. and Uekama, K. *J. Pharmac. Science.* (1997) 86: 147-162). Por otra parte, la β -ciclodextrina, además de ser un producto biodegradable, se utiliza en acuicultura para la elaboración de formulaciones farmacéuticas destinadas al tratamiento de peces de cultivo. (Luzardo-Alvarez, A. *et al. Aquaculture* 622027 (2002) (en prensa).

10 Los resultados obtenidos demuestran que la β -ciclodextrina presenta una mayor eficacia que los principios activos ensayados solos o formando complejos de inclusión.

Exposición detallada de un modo de realización

15 Se evaluaron las eficacias profiláctica y terapéutica de la β -ciclodextrina frente a la cryptosporidiosis en rumiantes domésticos. Para ello, corderos recién nacidos se infectaron experimentalmente el primer día de vida con 1×10^6 ooquistes de *C. parvum* de origen ovino. La administración de β -ciclodextrina se realizó por vía oral y en forma de suspensión acuosa siendo la dosis de 1 g/kg peso vivo. En los ensayos de eficacia profiláctica, los corderos se trataron durante los tres primeros días de vida, y en el ensayo terapéutico la β -ciclodextrina se administró, con igual pauta, a partir del inicio del proceso diarreico y confirmación de la presencia de ooquistes en las heces. La eficacia se determinó teniendo en cuenta la eliminación ooquistica, la presencia de diarrea y la ganancia de peso corporal los días 15 y 30 de vida de los animales. Los resultados demostraron que la β -ciclodextrina fue altamente efectiva como profiláctico al impedir la aparición de procesos diarreicos en los corderos infectados y evitar la infección en uno de ellos, así como al disminuir notablemente la intensidad y duración del período de patencia. Administrada terapéuticamente, disminuyó la gravedad del proceso diarreico y acortó el período de excreción ooquistica. Los animales tratados aumentaron significativamente su peso corporal y no se observaron toxicidad aparente ni reinfecciones, tal como se muestra en la Figura 1: Representación gráfica del número de corderos con diarrea y de la intensidad de parasitación por *C. parvum* en el grupo control experimental no tratado y en los grupos tratados con β -ciclodextrina.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

REIVINDICACIONES

1. Utilización de la β -ciclodextrina en la preparación de medicamentos para la profilaxis y tratamiento de las enfermedades humanas o animales causadas por parásitos pertenecientes al género *Cryptosporidium*, **caracterizada** porque actúa como agente reductor de la viabilidad y/o de la capacidad infectante de ooquistes de parásitos pertenecientes al citado género.

2. Utilización de la β -ciclodextrina en la preparación de medicamentos, según la reivindicación 1, como agente profiláctico o terapéutico, como coadyuvante o formando complejos de inclusión con otros principios activos, en cualquier clase de forma de administración: sólida, líquida o semisólida, sola o mezclada con la dieta.

3. Utilización de la β -ciclodextrina en la preparación de agentes profilácticos según la reivindicación 1, como biocida para el tratamiento de medios hídricos, como aguas residuales y purines entre otros, potencialmente contaminados por ooquistes de parásitos pertenecientes al género *Cryptosporidium*.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

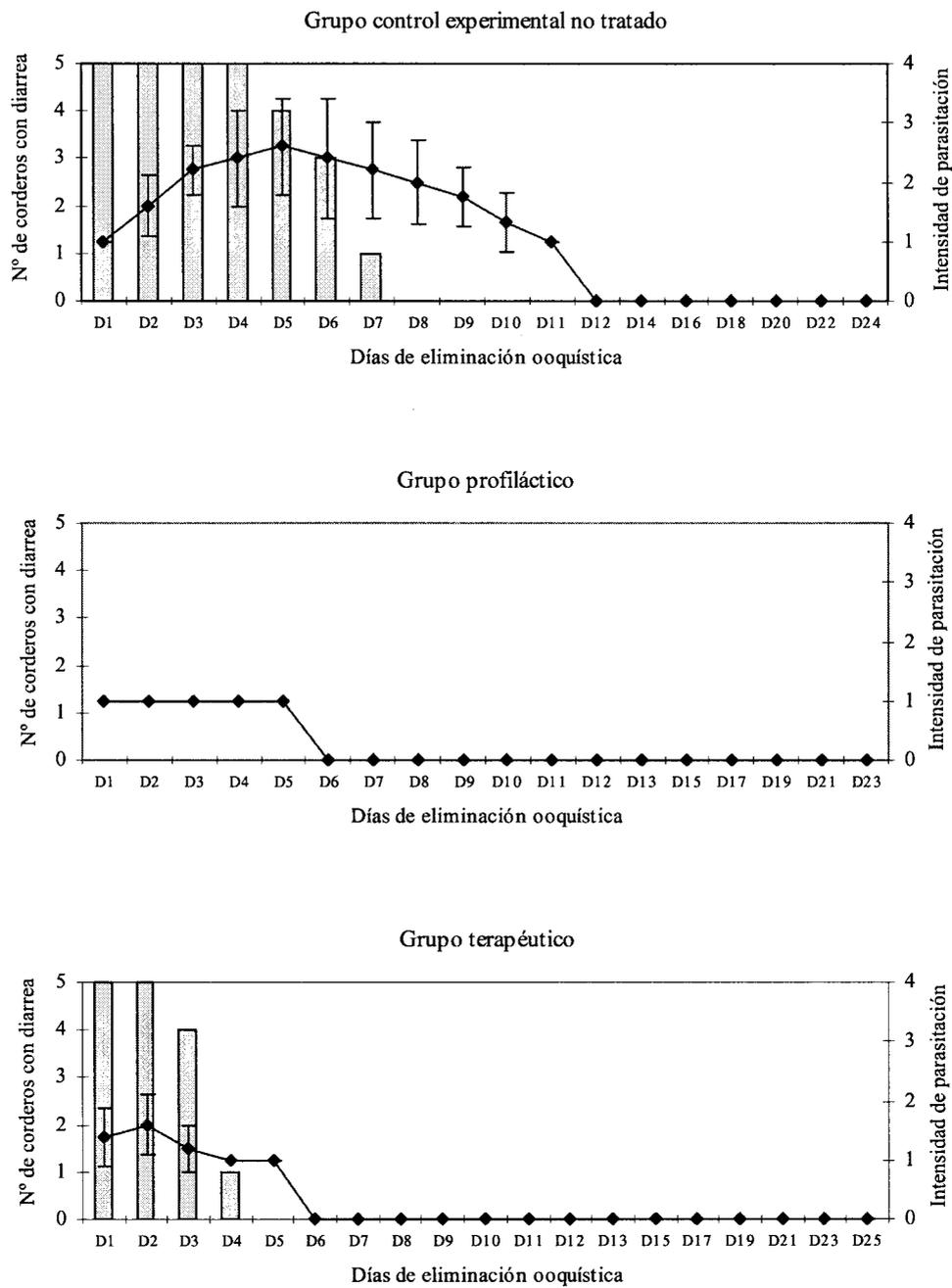


FIGURA 1



INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤ Int. Cl.⁷: A61K 31/702, A61P 1/12

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	WO 0205138 A (SHANAHAN-PRENDERGAST, ELISABETH) 11.07.2002, página 20, líneas 18-28; página 24, líneas 6-29; página 28, línea 27 - página 29, línea 26; reivindicaciones 27,28,34,35.	1,2
E	WO 02069949 A (PRENDERGAST, PATRICK, T) 12.09.2002, página 6, líneas 30-33; página 8, líneas 21-27; página 12, línea 6; página 13, líneas 7-9; página 14, líneas 13-27; página 16, línea 25 - página 17, línea 13; página 18, líneas 23-25; página 23, líneas 16-32; página 29, líneas 18-20; reivindicaciones 92,93,99-101.	1,2
X	J.A. CASTRO-HERMIDA; J. QUÍLEZ-CINCA; F. LÓPEZ-BERNAD; C. SÁNCHEZ-ACEDO; F. FREIRE-SANTOS; E. ARES-MAZÁS. Treatment with Beta-cyclodextrin of natural Cryptosporidium parvum infections in lambs under field conditions. International Journal for Parasitology 2001, Vol. 31 (10), páginas 1134-1137.	1,2
X	J.A. CASTRO-HERMIDA; YOLANDA GONZÁLEZ-LOSADA; FRANCISCO FREIRE-SANTOS; MERCEDES MEZO-MENÉNDEZ; ELVIRA ARES-MAZÁS. Evaluation of Beta-cyclodextrin against natural infections of cryptosporidiosis in calves. Veterinary Parasitology 2001, Vol. 101 (2), páginas 85-89.	1,2
X	J.A. CASTRO-HERMIDA; F. FREIRE-SANTOS; M. GONZÁLEZ-WARLETA; M. MEZO-MENÉNDEZ; E. ARES-MAZÁS. Efficacy of Beta-cyclodextrin against experimental Cryptosporidiosis in neonatal lambs. Journal Parasitology 2002, Vol. 88 (1), páginas 185-187.	1,2

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones n.º:

Fecha de realización del informe
10.12.2003

Examinador
M^a J. de Concepción Sánchez

Página
1/2



INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤ Int. Cl.⁷: A61K 31/702, A61P 1/12

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	L. NIETO-REYES; M.E. VILLAR LÓPEZ; J.A. CASTRO HERMIDA; E. ARES-MAZÁS; F. OTERO ESPINAR; J. BLANCO-MÉNDEZ. Inclusion study in Beta-cyclodextrin and dimetil-Beta-cyclodextrin of antiparasitaries in solution and the solid state. Proceedings of the International Symposium on Cyclodextrins, 9th, Santiago de Compostela, Spain, Mayo 31- Junio 3, 1998 (1999) Meeting Date 1998, páginas 411-414.	1,2
X	Utilización de los complejos de inclusión con ciclodextrinas para mejorar la eficacia de algunos antiparasitarios. [en línea], 19.02.2001 [recuperado el 28.10.2003]. Recuperado de Internet: <URL:http://www.usc.es/spubl/nieto_e.htm>.	1,2
A	ROSANE MARIA BUDAL; JACIR DAL MAGRO; INÉS MARÍA COSTA BRIGHENTE; JOSÉ VÁZQUEZ TATO; ROSENDO AUGUSTO YUNES. Estudio comparativo entre as constantes de associaao do fuorato de diloxanida com Beta-ciclodextrina e Beta-ciclodextrina sulfatada. [en línea], 25.04.2002 [recuperado el 01.12.2003]. Recuperado de Internet: <URL:http://www.s bq.org.br/ranteriores/23/resumos/0273/>.	1-3

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones n.º:

Fecha de realización del informe

10.12.2003

Examinador

M^a J. de Concepción Sánchez

Página

2/2