



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



① Número de publicación: **2 253 955**

② Número de solicitud: 200302730

⑤ Int. Cl.

A61K 31/702 (2006.01)

A61P 33/02 (2006.01)

⑫

SOLICITUD DE PATENTE

A1

② Fecha de presentación: **21.11.2003**

④ Fecha de publicación de la solicitud: **01.06.2006**

④ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
01.06.2006

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;
Otero Espinar, Francisco Javier y
Luzardo Álvarez, Asteria María**

⑦ Agente: **No consta**

⑤ Título: **Utilización de la alfa-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 alfa-ciclodextrina 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. Esta sustancia 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. La alfa-ciclodextrina y sus derivados pueden emplearse para favorecer la eliminación de las formas infectantes de *Cryptosporidium*, los ooquistes, existentes en aguas residuales y purines.

ES 2 253 955 A1

DESCRIPCIÓN

Utilización de la alfa-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

El protozoo parásito *Cryptosporidium* es ubicuo y se desarrolla en el borde de las microvellosidades de los enterocitos y en el tracto respiratorio de una amplia variedad de hospedadores vertebrados, entre los que se incluye el hombre. Está implicado en numerosos brotes hídricos y alimentarios, representando el principal problema relacionado con el empleo de aguas en países industrializados (Fayer, R.; Morgan, U. and Upton, S.J. *Int. J. Parasitol.* (2000) **30**: 1305-1322). La infección se caracteriza por la producción de una diarrea acuosa, deshidratación y pérdida de peso, adquiriendo un carácter grave y un pronóstico fatal en mamíferos neonatos y en individuos inmunocomprometidos (Current, W.L. and García, L.S. *Clin. Microbiol.* (1991) **4**: 325-358).

En la actualidad, 14 especies de *Cryptosporidium* están consideradas como válidas, basándose en diferencias existentes en la morfología de los ooquistes (formas infectantes), lugar de la infección, especificidad por la clase de hospedador y diferencias genéticas: *C. muris* que infecta a roedores; *C. andersoni*, infectando a bovinos; *C. parvum*, que infecta a bovinos, hombre y otros mamíferos; *C. hominis*, que infecta al hombre; *C. meleagridis*, *C. baileyi* y *C. galli* en aves; *C. serpentis* y *C. saurophilum* en serpientes y lagartos; *C. molnari* y *C. nesorum* en peces; *C. wrairi* en cobayas; *C. felis* en gatos y *C. canis* en perros (cit. Ryan, U.; Xiao, L.; Read, C.; Zhou, L.; Lal, A.A.; Pavlaasek, I. *App. Environ. Microbiol.* (2003) **69** 4302-4307).

C. parvum es la especie más ampliamente estudiada, y en la actualidad existen evidencias fundamentadas de que en el grupo de *C. parvum* existen distintos genotipos (Morgan, U.M.; Monis, P.T.; Fayer, R.; Deplazes, P. and Thompson R.C.A. *J. Parasitol.* (1999) **85**: 1126-1133; Xiao, L.; Morgan, U.; Limor, J.; Escalante, A.; Arrowood, M.; Schulaw, W.; Thompson, R.C.A.; Fayer, R. and Lal, A.A. *App. Environ. Microbiol.* (2000) **65**: 3386-3391; Morgan-Ryan, U.M.; Fall, A.; Ward, L.A.; Hijjawi, N.; Sulaiman, I.; Fayer, R.; Thompson, R.C.A.; Olson, M.; Lal, A.A. and Xiao, L. *J. Eukaryot. Microbiol.* (2002) **49**: 433-440).

C. parvum genotipo bovino y *C. hominis* (sin. *C. parvum* genotipo I) son responsables de la mayoría de las infecciones en rumiantes y en el hombre, aunque recientemente se han diagnosticado otras especies como *C. meleagridis*, *C. felis* y *C. canis* (Tzipori, S. and Ward, H. *Microbes Infect.* (2002) **4**. 1047-1058).

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 paralelo a la administración de la terapia antirretroviral triple (Carr, A. *et al. Lancet* (1998) **351**:256-261; Foudraire, 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 en 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).

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 periodo de excreción ooquistica y la gravedad de la diarrea, cuando se administran durante periodos 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, I.; 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.; Mancassola, R.; Yvoré, P. and Peeters, J.E. *Vet. Parasitol.* (1993) **45**: 199-207; Mancassola, R.; Richard, A. and Naciri, M. *Vet. Parasitol.* (1997) **69**:31-37; Causapé, A.C.; Sánchez-Acedo, C.; Quílez, J.; del Cacho, E. and Viu, M. *Res. Rev. Parasitol.* (1999) **59**: 41-46; Viu, M.; Quílez, J.; Sánchez-Acedo, C.; del Cacho, E. and López-Bernad, F. *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 µg/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 conclusión y a pesar de que durante décadas se han evaluado tanto *in vitro* como *in vivo* en modelos animales y en ensayos clínicos, centenares de agentes quimio e inmunoterapéuticos, en la actualidad todavía no se dispone de un tratamiento curativo o preventivo específico frente a la cryptosporidiosis (Coombs, G.H. and Müller, S. *Int. J. parasitol.* (2002) **32**: 497-508). Sin embargo, recientemente se han obtenido resultados esperanzadores con el empleo de la beta-ciclodextrina (Castro-Hermida, J.A.;González-Losada, Y.A.; Freire-Santos, F.; Mezo-Menéndez, M. and Ares-Mazás, E. *Vet. Parasitol.* (2001) **101**: 85-89; Castro-Hermida, J.A.; Quílez-Cinca, J.; López-Bernad, F.; Sánchez-Acedo, C.; Freire-Santos, F. and Ares-Mazás, E. *Int. J. Parasitol.* (2001) **31**: 1134-1137) y de la nitazoxanida (Gilles, H.M. and Hoffman; P.S. *Trends Parasitol.* (2002) **18**: 95-97).

10 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 en la disminución de los efectos secundarios como consecuencia de las altas dosis administradas.

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. Ante los resultados obtenidos con la beta-ciclodextrina tanto *in vitro* como *in vivo*, nos planteamos evaluar, siguiendo la metodología anteriormente aplicada, si una nueva ciclodextrina, la alfa-ciclodextrina (con mayor solubilidad) muestra una similar actividad anticryptosporidial (Castro-Hermida, J.A.; Freire-Santos, F.; Oteíza-López, A.M. and Ares-Mazás, M.E. *J. Parasitol.* (2000) **86**: 1118-1120; Castro-Hermida, J.A.; Ares-Mazás, M.E.; Nieto-Reyes, L.; Otero-Espinar, F. and Blanco-Méndez. *Parasitol. Resch.* (2001) **87**: 449-452; Castro-Hermida, J.A.;González-Losada, Y.A.; Freire-Santos, F.; Mezo-Menéndez, M. and Ares-Mazás, E. *Vet. Parasitol.* (2001) **101**: 85-89; Castro-Hermida, J.A.; Quílez-Cinca, J.; López-Bernad, F.; Sánchez-Acedo, C.; Freire-Santos, F. and Ares-Mazás, E. *Int. J. Parasitol.* (2001) **31** : 1134-1137; Castro-Hermida, J.A.; Gómez-Couso, H.; Ares, Mazás, M.E.; González-Bedia, M.M.; Castañeda-Cancio, N.; Otero-espinar, F. and Blanco-Méndez, J.J. *Pharm. Sciences* (2003) en prensa).

El objeto de la invención es la utilización de la alfa-ciclodextrina (CAS RN: 10016-20-3) en la preparación de medicamentos y cualquier clase de forma farmacéutica para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de la cryptosporidiosis humana y animal.

Explicación de la invención

Suspensiones acuosas de ooquistes purificados de *C. parvum* de origen bovino se expusieron durante 30, 60, 90 y 120 minutos a la acción *in vitro* de diferentes concentraciones de alfa-ciclodextrina (2,5; 5; 7,5; 10; 12,5 y 15%) y posteriormente la viabilidad ooquistica se evaluó mediante dos técnicas: inclusión-exclusión de colorantes vitales fluorogénicos (Ioduro de propidio IP y diamidino-fenilindol DAPI) y desesquistamiento. Paralelamente, las eficacias preventiva y curativa de diferentes dosis de alfa-ciclodextrina (2,5 y 5%) se ensayaron en un modelo murino experimentalmente infectado.

Los resultados de los ensayos de viabilidad demostraron un descenso en la viabilidad ooquistica asociado con un aumento en el tiempo de exposición para cada una de las concentraciones evaluadas. Así, se comprobó un descenso en el porcentaje de desesquistamiento y un aumento en el número de ooquistes inviables (IP+), en ambos casos relacionado con el incremento en el tiempo de exposición. Además, este efecto fue más durante los primeros 30 minutos de exposición para las concentraciones de 5; 7,5; 10 y 12,5% de alfa-ciclodextrina. También, se observó una alta proporción de ooquistes inviables (81%) después de la exposición de los ooquistes de *C. parvum* a la concentración de 2,5% durante 24 horas (Tabla 1).

En los ensayos realizados en ratones lactantes experimentalmente infectados, se comprobó que la prevalencia de la infección en las camadas control (no tratadas) detectada a los 7 días post-infección fue del 100%, con una intensidad media del número de ooquistes en la totalidad del contenido intestinal de $6,8 \pm 2,4 \times 10^6$. El valor medio del número de ooquistes en la totalidad del contenido intestinal, en todos los ensayos con alfa-ciclodextrina, fue significativamente menor ($P < 0,05$) que en las camadas control y sólo un 38,8% de los animales se infectaron cuando la solución de alfa-ciclodextrina al 5% fue administrada 2 horas antes de inocular los animales y cada 24 horas los días 1 y 2 post-inoculación (Tabla 2).

La alfa-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. Pharm. Sci.* (1997) **86**: 147-162). Estudios de

toxicidad demostraron que, por vía oral, los valores de DL₅₀ 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 alfa-ciclodextrina durante 90 días (Irie, T. and Uekama, K. *J. Pharm. Sci.* (1997) **86**: 147-162).

Los resultados obtenidos demuestran que la alfa-ciclodextrina presenta una eficacia similar a la demostrada en estudios previos para la beta-ciclodextrina e incluso superior a la comprobada para otros fármacos habitualmente utilizados en el tratamiento de la cryptosporidiosis animal.

Exposición detallada de un modo de realización

Se evaluó profilácticamente la alfa-ciclodextrina, formulada como comprimidos, frente a la infección experimental por *C. parvum* en cabritos recién nacidos. Para ello, se dispuso de 20 animales, machos y hembras, seleccionados al azar y procedentes de una granja en la que no se detectaron problemas de cryptosporidiosis en estos últimos años. Los animales se dividieron en 2 grupos (A, B) que se mantuvieron bajo condiciones de estricta higiene. Ambos grupos fueron inoculados oralmente con una jeringuilla conteniendo 10 mL de agua destilada contaminada con 10⁶ ooquistes de *C. parvum* (d0 = día inoculación). El grupo A no fue tratado por lo que permaneció como lote control y el grupo B recibió 4 comprimidos de alfa-ciclodextrina (500 mg/kg peso corporal) durante 6 días consecutivos (d0-d5). Los primeros comprimidos se administraron 4 horas antes de inocular los ooquistes. Los criterios de evaluación aplicados fueron: presencia/ausencia de diarrea; eliminación ooquistica y ganancia de peso corporal los días 15 y 25 post-inoculación.

En el grupo control (A) todos los animales se infectaron y presentaron diarrea durante 2-6 días (media 3,7 ± 1,2 días). La intensidad de eliminación ooquistica fue máxima a los 8 días post-inoculación con un valor medio de 3,5 ± 0,7. El periodo de patencia osciló entre 10-11 días (media 10,5 ± 0,5 días). Además, en un cabrito se detectó una reinfección aunque la duración de la excreción fue de tan solo 2 días. Un animal murió el segundo día del ensayo y la autopsia reveló hemorragia en la pared del estómago, riñones y las venas mesentéricas ofrecían un aspecto congestionado e incluso se detectó sangre en el contenido intestinal. Los análisis bacteriológicos realizados confirmaron la presencia de *Escherichia coli* en pulmón, hígado e intestino.

En el grupo tratado profilácticamente (B), 4 cabritos murieron entre los días 5-8 del ensayo; sin embargo, la autopsia no reveló anomalías y todos los órganos presentaban un aspecto normal. Los análisis bacteriológicos fueron negativos. En los 6 animales restantes, el inicio de la eliminación ooquistica se detectó entre los días 4-6 post-inoculación (media 4,5 ± 0,8 días) y fue significativamente menor (P<0,05) que en el grupo control (media 3,0 ± 0,0). Además, excepto un animal, los demás fueron asintomáticos. La eliminación ooquistica osciló entre 7-9 días (media 8,5 ± 0,8 días) y fue significativamente menor (P<0,05) que en el grupo control (media 10,5 ± 0,5 días). No se detectaron reinfecciones. Los animales incrementaron su peso corporal pero no se observaron diferencias significativas (Tabla 3).

(Tabla pasa a página siguiente)

TABLA 1. Resultados obtenidos en los ensayos de viabilidad *in vitro*.

Tiempo exposc. (min/h)	alfa-ciclodextrina (2.5%)				alfa-ciclodextrina (5%)			
	Inclusion/exclusion de colorantes vitales		Desenquistamiento (%)	Inclusion/exclusion de colorantes vitales		Desenquistamiento (%)		
	Ooquistes inviabiles ^a (%)	Ooquistes viables ^b (%)		Ooquistes inviabiles ^a (%)	Ooquistes viables ^b (%)			
0	3	97	98	3	97	98		
30	30	70	70	43	57	55		
60	33	67	65	47	53	52		
90	40	60	59	49	51	51		
120	43	57	56	49	51	51		
24	81	19	14	50	50	50		
	alfa-ciclodextrina (7.5%)							
Tiempo exposc. (min/h)	Inclusion/exclusion de colorantes vitales		Desenquistamiento (%)	Inclusion/exclusion de colorantes vitales		Desenquistamiento (%)		
	Ooquistes inviabiles ^a (%)	Ooquistes viables ^b (%)		Ooquistes inviabiles ^a (%)	Ooquistes viables ^b (%)			
0	3	97	98	3	97	98		
30	47	53	52	47	53	54		
60	48	52	52	50	50	50		
90	48	52	52	50	50	48		
120	50	50	51	52	48	46		
24	50	50	50	52	48	46		
	alfa-ciclodextrina (12.5%)							
Tiempo exposc. (min/h)	Inclusion/exclusion de colorantes vitales		Desenquistamiento (%)	Inclusion/exclusion de colorantes vitales		Desenquistamiento (%)		
	Ooquistes inviabiles ^a (%)	Ooquistes viables ^b (%)		Ooquistes inviabiles ^a (%)	Ooquistes viables ^b (%)			
0	3	97	98	3	97	98		
30	40	60	58	27	73	70		
60	46	54	51	35	65	60		
90	50	50	48	47	53	55		
120	52	48	47	46	54	53		
24	60	40	40	55	45	43		

^a Cáscaras y PI+.^b DAPI+PI- y DAPI-PI-.

TABLA 2. Resultados obtenidos en los ensayos *in vivo*.

Compuesto	Tratamientos			
	Preventivo		Curativo	
	Ratones infectados (%)	Intensidad de infección ^a	Ratones infectados (%)	Intensidad de infección ^a
Agua destilado(camadas control)	100	6.8±2.4	100	6.8±2.4
alfa-ciclodextrina (2.5%) ^b	80	0.2±0.1	100	0.8±0.4
alfa-ciclodextrina (2.5%) ^c	72.7	0.09±0.03	78.9	0.4±0.2
alfa-ciclodextrina (5%) ^b	38.8	0.09±0.03	84	0.3±0.2

^aMedia del n° de ooquistes ± D.S. x 10⁶/totalidad intestino homogeneizado.

^b alfa-ciclodextrina administrada cada 24 h.

^c alfa-ciclodextrina administrada cada 12 h.

REIVINDICACIONES

5 1. Utilización de la alfa-ciclodextrina en la preparación de medicamentos para el 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.

10 2. Utilización de la alfa-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.

15 3. Utilización de la alfa-ciclodextrina en la preparación de agentes profilácticos, según las reivindicaciones anteriores, 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

65



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 253 955

② N° de solicitud: 200302730

③ Fecha de presentación de la solicitud: 21.11.2003

④ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.: **A61K 31/702** (2006.01)
A61P 33/02 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	CASTRO-HERMIDA, J.A. et al.: "In vitro and in vivo efficacy of alpha-cyclodextrin for treatment of experimental cryptosporidiosis", Vet. Parasitol., vol. 114 (25.06.2003), pp.: 237-245, todo el documento.	1-3
A	CASTRO-HERMIDA, J.A. et al.: "Evaluation of beta-cyclodextrin against natural infections of cryptosporidiosis in calves", Vet. Parasitol., vol. 101 (2001), pp.: 85-89, todo el documento.	1-3
A	CASTRO-HERMIDA, J.A. et al.: "Inhibition of Crystosporidium infection in mice treated with a cyclodextrin inclusion complex with diloxanide furoate", Parasitol Res., vol. 87 (2001), pp.: 449-452, todo el documento.	1-3
A	IRIE, T. et al.: "Pharmaceutical applications of cyclodextrins. III. Toxicological issues and safety evaluation", J. Pharm. Sci., vol 86 (1997), nº 2, pp.:147-160, todo el documento.	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 nº:

Fecha de realización del informe
22.02.2005

Examinador
A. Maquedano Herrero

Página
1/1