

322794



PATENTE DE INVENCION

=====
Case Nº F. 1597/P.

322794

Memoria Descriptiva
sobre

"Procedimiento para la preparación de derivados del
ácido glicirretínico".

- - - - -

Solicitante: BIOREX LABORATORIES LIMITED,
entidad inglesa, residente en
47/51 Exmouth Street, Rosebery Avenue,
Londres, E.C.1., Inglaterra.

- - - - -

El presente invento se refiere a nuevos
derivados de los ácidos glicirretínico y oleanólico
y a la preparación de los mismos. Se ha descubierto
que los nuevos derivados, según el invento, poseen

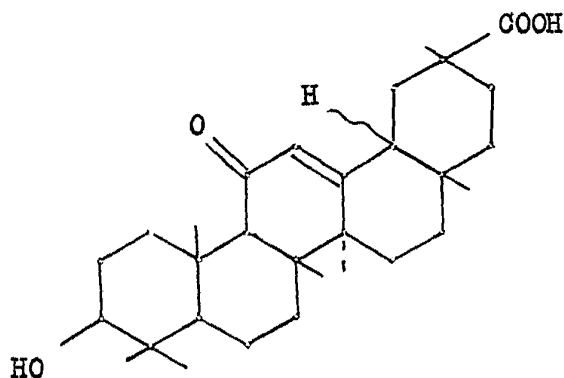
322794



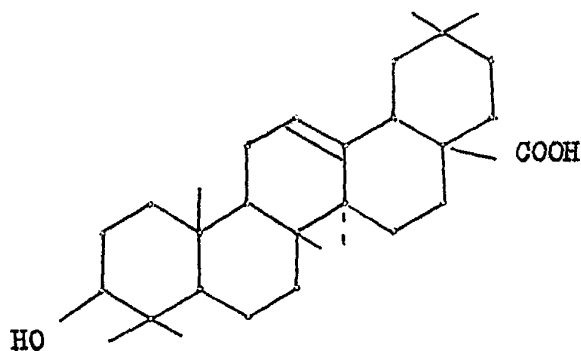
-2-

propiedades farmacéuticas interesantes, como por ejemplo una acción antiinflamatoria excelente y una toxicidad baja.

5. Los dos nuevos ácidos en los que, se basan los nuevos compuestos tienen las fórmulas estructurales siguientes:

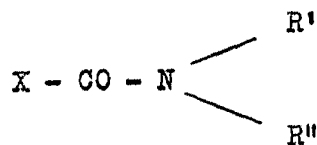


Acido glicirretínico



Acido oleanólico

Los nuevos compuestos según el presente invento pueden representarse mediante la fórmula general:



322794



-3-

- en la que R' y R'', que pueden ser iguales o diferentes, son átomos de hidrógeno o radicales substituídos o sin substituir alquil, cicloalquil, aralquil o aril o pueden enlazarse entre sí para formar, con el átomo de nitrógeno al que se unen, un radical heterocíclico, que puede contener heteroátomos adicionales, tales como átomos de hidrógeno, oxígeno o azufre, que pueden ser substituídos, y X es el residuo de ácido glicirretínico u oleanólico, cuyo grupo hidroxil puede ser acilado con un ácido mono o policarboxílico, hallándose en ellos cualquier grupo de ácido carboxílico bien en forma de ácido libre o en forma de sal, o X es el residuo de ácido 3-ceto-glicirretínico o de ácido 3-ceto-oleanólico.
- 5.
- 10.
15. Cuando R y R' son radicales alquil, contienen de preferencia hasta 6 átomos de carbono (v.g., radicales metil, etil, propil, isopropil, butil y hexil). Cuando R y R' son radicales cicloalquil, contienen preferiblemente de 4 a 8 átomos de carbono (v.g., ciclobutil, ciclohexil y ciclooctil). Cuando R y R' son radicales aralquil, de preferencia son radicales alquil C₁-C₄ portadores de un anillo de benceno (v.g., radicales butil y etil-benceno). Cuando R y R' son radicales aril, son de preferencia radicales fenil, que puede ser substituídos, por ejemplo, por grupos de ácido carboxílico esterificado, ácido carboxílico, átomos de halógeno y radicales alquil o haloalquil. Cuando R y R' se enlazan formando una cadena cerrada, el anillo contiene preferiblemente de 4 a 8 átomos de carbono y posiblemente un
- 20.
- 25.
- 30.

322794



-4-

átomo de azufre, oxígeno o nitrógeno o un átomo de nitrógeno substituído por alquil (v.g., un anillo heptametileno, piperazina, N-metil piperazina o morfolina).

5. Son ejemplos de ácidos con los que se puede esterificar el grupo 3-hidroxil, preferiblemente, ácidos mono- y dicarboxílico alifáticos con un contenido de hasta 20 átomos de carbono, como por ejemplo, el ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido malónico, ácido maléico, ácido láurico, ácido esteárico y ácido succínico.

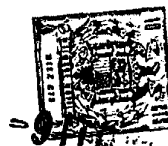
10. Al objeto de preparar los nuevos compuestos según el presente invento, el grupo hidroxil del ácido precursor se protege primero mediante acilación, por ejemplo, sometiénolo a reacción con un anhídrido de ácido o haluro de ácido, convirtiéndose el grupo de ácido carboxílico en el compuesto acil así obtenido en un grupo de haluro de ácido, preferiblemente un grupo cloruro del ácido, por ejemplo, por reacción con cloruro de tionil, reaccionándose el haluro del ácido así obtenido con una amina de la fórmula general $R'.NH.R''$, en la que R' y R'' tienen las mismas equivalencias que las dadas anteriormente y después, si se desea, se hidroliza el grupo acil para liberar el grupo hidroxil.

15. Los ejemplos siguientes se exponen al objeto de ilustrar el presente invento:

Ejemplo 1 -

20. Se calientan a 80°C durante una hora 30 gramos de cloruro de ácido 3-O-acetil-18 β -gli

322794



-5-

5. cirretínico y 60 gramos de ciclohexilamina y después se enfría la mezcla de la reacción y se vierte en 50 cc. de éter de petróleo. El producto sólido obtenido se filtra y recristaliza, primero a partir de metanol y después a partir de dimetil formamida acuosa. Se obtienen 10 gramos de ácido-30-(ciclohexilamida) 3-O-acetil-18 β -glicirretínico en forma de un polvo blanco inodoro que funde a 264 - 265°C.; $[\alpha]_D^{23} = +133 \pm 1^\circ$ (c. = 1% en cloroformo).
10. De una forma análoga se puede preparar también ácido-30-piperazinamida 3-O-acetil-18 β -glicirretínico; punto de fusión: 273 - 274°C.

Ejemplo 2 -

15. Se calientan 20 gramos de cloruro de ácido 3-O-acetil-18 β -glicirretínico y 50 gramos de heptametileno-amida a 100°C durante 1 hora y se enfría la mezcla de la reacción añadiéndose a la misma 300 cc. de éter de petróleo. El producto obtenido se filtra y recristaliza varias veces partiendo de
20. etanol acuoso. Se obtienen aproximadamente 6 gramos de ácido-30-(heptametileno-amida 3-O-acetil-18 β -glicirretínico en forma de agujas blancas inodoras que tienen un punto de fusión de 249,5 - 250°C; $[\alpha]_D^{25} = +122 \pm 1^\circ$ (c. = 1% en cloroformo).

25. Ejemplo 3 -

30. Se disuelven 35 gramos de cloruro de ácido 3-O-acetil-18 β -glicirretínico en 200 cc. de dietilamina y se deja la solución durante 1 hora a la temperatura ambiente. Entonces se vierte la mezcla de la reacción en un gran volumen de agua y el pro-



- ducto sólido precipitado se filtra y recristaliza, primero partiendo de metanol y después de metanol acetato de etilo (4:1). Se obtienen 15 gramos de ácido di-etilamida 3-O-acetil-18 β -glicirretínico en forma de agujas blancas inodoras que funden a 228 - 229°C; $[\alpha]_D^{20} = + 117,5 \pm 1^2$ (c. = 1% en cloroformo).

Ejemplo 4 -

- Se convierte en el correspondiente cloruro de ácido ácido 3-O-lauroil-18 α -glicirretínico calentándolo en benceno con un gran exceso de cloruro de tionil, destilándose al vacío el benceno y exceso de cloruro de tionil y extrayéndose los últimos restos de cloruro de tionil redisolviendo el producto en benceno seco y sometándolo de nuevo a evaporación. El cloruro del ácido obtenido se usa como tal sin purificación adicional.

- Se añaden 2,5 equivalencias de N-metil-piperacina a la solución de benceno de este cloruro de ácido y se pone a hervir la solución durante 20 minutos. Después de enfriarse, se filtra el cloruro de N-metil-piperacina formado como subproducto, concentrándose el filtrado en un volumen pequeño y dejando que cristalice el residuo. Para purificarlo, se recristaliza el producto partiendo de metanol para obtener de un 30 a un 40% de rendimiento de ácido-30-(N-metil-piperazin-amida) 3-O-lauroil-18 α -glicirretínico en forma de un polvo blanco inodoro que funde a 159 - 160°C; $[\alpha]_D^{20} = + 47,5 \pm 1^2$ (c. = 1% en cloroformo).

322794



-7-

- De una forma análoga, se obtiene ácido-30-(N-metil-piperazinamida) 3-O-lauroil-18 β -glicirretínico, que se puede purificar por recristalización partiendo de éter de petróleo y después partiendo de hexano; punto de fusión: 105 - 105,5°C; $[\alpha]_D^{23} = +105 \pm 1^\circ$ (c. = 1% en cloroformo).
- 5.

Ejemplo 5 -

- Se calentaron 18 gramos de ácido-30-antraniluro 18 β -glicirretínico en 150 cc. de piridina seca durante 9 horas a 100°C con 12,2 gramos de anhídrido succínico. Se añadió un poco de agua a la mezcla caliente de la reacción para descomponer cualquier anhídrido formado, seguido de 200 cc. de etanol. Entonces se añadieron 400 cc. de ácido clorhídrico al 50% y 200 cc. de agua y el producto sólido obtenido se filtró y lavó con agua y se desecó después para obtener 21 gramos de producto crudo. Después de varias recristalizaciones partiendo de etanol, se obtuvieron 16 gramos de ácido-30-antraniluro 3-O-(β -carboxi-propionil)-18 β -glicirretínico que contenía alcohol de la recristalización. Después de calentarlo se pierde este alcohol de recristalización a aproximadamente 200°C y el compuesto funde a 265 - 266°C; $[\alpha]_D^{20} = +124 \pm 1^\circ$ (c. = 1% en cloroformo como alcoholato).
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

Partiendo de este antraniluro, se puede preparar de la forma conocida la sal disódica correspondiente; $[\alpha]_D^{20} = +166 \pm 1^\circ$ (c. = 1% en agua).

32279



-8-

Ejemplo 6 -

5. Partiendo de cloruro de ácido 3-ceto-glicirretínico y N-metil-piperazina, usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, se prepara ácido-30-(N-metil-piperazinamida) 3-ceto-glicirretínico.

Ejemplo 7 -

10. Se calienta a 80°C durante 1 hora cloruro de ácido 3-O-acetil-18 β -glicirretínico (preparado poniendo a hervir una mezcla de ácido acetilglicirretínico y cloruro de tionil durante 30 minutos por lo menos, extrayendo después el exceso de cloruro de tionil) con un exceso cuádruple de N-metil-piperazina. Entonces se vierte la mezcla de la reacción en agua fría y se filtra el producto de la reacción que se separa, lavándolo con agua fría y secándolo. Después de su recristalización partiendo de éter de petróleo-diclorometano y después partiendo de alcohol absoluto, se obtiene ácido-30-(N-metil-piperazinamida) 3-O-acetil-18 β -glicirretínico) con un rendimiento de aproximadamente el 50% del rendimiento teórico; punto de fusión: 243 - 245°C.; $\left[\frac{\alpha}{D} \right]_D^{20} = + 120 \pm 1^\circ$ (c. = 1% en cloroformo).
- 15.
- 20.

Ejemplo 8 -

25. Se calientan durante 2 horas a 60°C 9 gramos del ácido -30-(N-metil-piperazinamida) 3-O-acetil-18 β -glicirretínico obtenido como en el ejemplo 7 en 200 ml de alcohol acuoso al 50% con un contenido de 10 gramos de hidróxido de potasio.
30. Entonces se vierte la mezcla de la reacción en agua

322794



-9-

5. fría y se filtra el producto precipitado de la reacción, lavándolo con agua y secándolo. Después de su recristalización partiendo de dimetil formamida acuosa, se obtienen 5 gramos de ácido-30-(N-metil-piperazinamida) 18 β -glicirretínico; punto de fusión: $\left[\frac{\Delta}{D} \right]_D^{20} = + 140 \pm 1^\circ$ (c. = 1% en cloroformo).

Ejemplo 9 -

10. Se calienta cloruro de ácido acetil 18 β -glicirretínico a aproximadamente 80°C durante 30 minutos con un exceso cuádruple de m-trifluormetil-anilina. Después se vierte la mezcla de la reacción en ácido clorhídrico diluido y se filtra el producto de la reacción precipitado, lavándose primero con ácido clorhídrico diluido y después con agua, secándose por último. Después de su recristalización partiendo de etanol acuoso, se obtiene ácido
15. -30-(m-trifluormetil-aniluro) 3-O-acetil-18 β -glicirretínico puro con un rendimiento de aproximadamente el 70% del rendimiento teórico; punto de fusión: 262 - 263°C; $\left[\frac{\Delta}{D} \right]_D^{20} = + 166 \pm 1^\circ$ (c. = 1% en cloroformo).
- 20.

Ejemplo 10 -

25. Se mezclan bien entre sí y se calientan durante 40 minutos a 170 - 180°C 15 gramos de cloruro de ácido acetil oleanólico y 25 gramos de metil antranilato. Después de enfriarse la mezcla, se disuelve la mezcla de la reacción en éter y se extrae varias veces con ácido clorhídrico diluido y después con agua. Después de la evaporación de los
30. extractos combinados de éter, se obtiene un producto



5. crudo que se purifica por recristalización partiendo de etanol acuoso. Entonces se obtienen 15 gramos de ácido-28-(o-carbometoxi-aniluro) 3-O-acetil-oleánico; punto de fusión: 216 - 217°C; $\left[\alpha\right]_D^{20} = 32 \pm 1^\circ$ (c. = 1% en cloroformo).

Ejemplo 11 -

10. Se disuelven 13 gramos de ácido-28-(o-carbometoxi-aniluro) 3-O-acetil-oleánico y 7 gramos de hidróxido de potasio en 170 ml de etanol acuoso templado al 80% y se calienta la mezcla durante 2 horas a 50 - 60°C. Entonces se acidula la solución con ácido clorhídrico diluido y se filtra el producto precipitado, lavándose con agua y secándose. El producto se purifica por recristalización partiendo
15. de etanol acuoso. De esta forma se obtienen 8 gramos de ácido-28-(o-carboxi-aniluro) oleánico; punto de fusión 232 - 234°C; $\left[\alpha\right]_D^{20} = + 35 \pm 4^\circ$ (c. = 0,2% en cloroformo).

Ejemplo 12 -

20. Se calientan 15 gramos de cloruro de ácido acetil-18 β -glicirretínico (preparado por ebullición de una mezcla de ácido acetil-18 β -glicirretínico y cloruro de tionil durante 30 minutos por lo menos, extrayendo entonces el exceso de cloruro de
25. tionilo) a 100°C durante una hora con 75 ml de piridina y 15 gramos de ácido antranílico. La mezcla de la reacción se enfría a temperatura ambiente y se acidula, filtrándose el producto sólido y recristalizándose a partir de ácido acético acuoso para obtener
30. 10,3 gramos del 3-O-acetil-30-antraniluro de

322794



-9 FEB. 1966

-11-

ácido 18β -glicirretínico que tiene un punto de fusión por encima de los 350°C .

Ejemplo 13 -

5. Se disuelven 10,3 gramos del 3-O-acetil-30-antraniluro de ácido 18β -glicirretínico obtenido como en el ejemplo 12 en metanol acuoso al 50% con un contenido de 6 gramos de hidróxido de sodio y se mantiene la mezcla de la reacción a 50°C durante 3 horas. La acidulación de la mezcla de la reacción produce la precipitación del 30-antraniluro de ácido 18β -glicirretínico que se aísla y purifica por recristalización partiendo de dimetil formamida.
10. El rendimiento es de 8 gramos y el compuesto tiene un punto de fusión de aproximadamente 355°C ; $E_D^{1\%}$ cm. = 439 ± 5 a 253 m en metanol con un contenido del 4% de solución de hidróxido de sodio 1N.
- 15.

Ejemplo 14 -

20. Se calientan 20 gramos de cloruro de ácido acetyl- 18β -glicirretínico, 30 gramos de metil p-aminobenzoato y 25 ml de piridina durante 2 horas a una temperatura del baño de 130°C y después se enfría la mezcla de la reacción, añadiéndose entonces 300 ml. de éter y 100 ml. de cloroformo. La solución obtenida se lava con ácido clorhídrico diluido y después con agua. La capa orgánica se separa y se seca mediante sulfato de sodio anhidro, evaporándose la solución hasta desecarse y recristalizándose primero el residuo con alcohol acuoso y después con acetona-éter para obtener 17 gramos del 3-O-acetil-30-(p-carbometoxi-aniluro) de ácido 18β -glicirretí-
- 25.
- 30.

322794 322794



-12-

nico que tiene un punto de fusión de 282 - 283°C;

$[\alpha]_D^{20} = 200 \pm 1^\circ$ (c. = 1% en cloroformo).

Ejemplo 15 -

5. Se muelen finamente 15 gramos del 3-O-acetil-30-(p-carbometoxi-aniluro) de ácido 18 β -glicirretínico obtenido como en el Ejemplo 14 y se calientan durante 2 horas a 50°C con 300 ml de etanol y 50 ml de solución de hidróxido de potasio al 20%. Después de dejar que la mezcla se enfríe a temperatura ambiente y dejándola reposar durante algún tiempo, se acidula y diluye con agua para obtener un producto sólido que se aísla y recristaliza partiendo de ácido acético acuoso para obtener 11 gramos del 30-(p-carboxi-aniluro) de ácido 18 β -glicirretínico con un punto de fusión de aproximadamente 355°C; $[\alpha]_D^{20} = + 125 \pm 4^\circ$ (c. = 0,2% en cloroformo).
- 10.
- 15.

Ejemplo 16 -

20. Se calienta una mezcla de 20 gramos de cloruro de ácido acetil-18 β -glicirretínico y 25 ml de morfolina durante 1 hora a una temperatura del baño de 100°C. Entonces se enfría la mezcla de la reacción y se diluye con agua, aislándose el sólido precipitado por filtración y recristalización partiendo de etanol acuoso para obtener 19 gramos del 3-O-acetil-30-morfoluro de ácido 18 β -glicirretínico con un punto de fusión de 252 - 254°C; $[\alpha]_D^{20} = + 129 \pm 1^\circ$ (c. = 1% en cloroformo). La recristalización adicional no produce ningún cambio del punto de fusión.
- 25.

Ejemplo 17 -

30. Se mezclan 17 gramos del 3-O-acetil-30-

322794



-13-

- morfoluro de ácido 18β -glicirretínico obtenidos como en el ejemplo 16 con 300 ml. de etanol y 12 gramos de hidróxido de sodio en 15 ml. de agua, calentado a 50°C durante unos minutos para obtener
5. una solución clara y entonces se mantiene la temperatura a $30-40^{\circ}\text{C}$ durante 2 horas. Un precipitado cristalino comienza a separarse a los 30 minutos. La mezcla de la reacción se diluye después con agua y el producto sólido que se separa se filtra y se recristaliza partiendo de alcohol acuoso para obtener 13,5
10. gramos del 30-morfoluro puro de ácido 18β -glicirretínico que tiene un punto de fusión de $243 - 245^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 141 \pm 1^{\circ}$ (c. = 1% en cloroformo).
15. El presente invento comprende también dentro de su alcance las composiciones farmacéuticas que contengan uno o más de los nuevos compuestos. Estas composiciones farmacéuticas pueden administrarse por vía oral o en forma parenteral mezcladas con un vehículo sólido o líquido farmacéutico.
20. Las composiciones sólidas para administración oral comprenden las tabletas comprimidas, píldoras, polvos dispersables y gránulos. En dichas composiciones sólidas, se mezcla al menos un compuesto activo de los del invento presente con
25. un diluyente inerte por lo menos, como puede ser carbonato cálcico, almidón, ácido algínico o lactosa. Las composiciones pueden comprender también, como es práctica normal, sustancias adicionales distintas a los diluyentes inertes, como por ejemplo,
30. agentes lubricantes, como es el estearato de

322794



-9 FEB. 1956

-14-

magnesio.

- Las composiciones líquidas para administración por vía oral comprenden las emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables que contengan un diluyente inerte comúnmente empleado en farmacia, como son el agua y la parafina líquida. Además de diluyentes inertes, estas composiciones pueden comprender también adyuvantes, como agentes humectantes y de suspensión y agentes edulcorantes y aromatizantes.
- 5.
- 10.

- Las composiciones preparadas según el invento, para administración por vía oral, comprenden cápsulas de materia absorbible, como es la gelatina, conteniendo al menos una de las sustancias activas del presente invento, con o sin la adición de diluyentes o excipientes.
- 15.

- Las preparaciones según el invento para administración parenteral comprenden soluciones estériles acuosas o no acuosas, suspensiones o emulsiones. Algunos ejemplos de disolventes no acuosos o medio de suspensión comprenden propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales, como es el de oliva, y ésteres orgánicos inyectables como es el oleato de etilo. Estas composiciones pueden contener también adyuvantes, como por ejemplo, agentes de emulsión y dispersión. Pueden esterilizarse, por ejemplo, por filtración a través de un filtro retenedor de bacterias, por incorporación en las composiciones de agentes esterilizantes, por irradiación o por calor. Pueden producirse también en forma de
- 20.
- 25.
- 30.

322794



-15-

composiciones sólidas estériles, que pueden disolverse en agua esterilizada o cualquier otro medio estéril inyectable inmediatamente antes de su uso.

5. El porcentaje de ingrediente activo en las composiciones del presente invento puede ser muy variado, siendo necesario que se constituya una proporción tal que se obtenga una dosis apropiada para conseguir el efecto terapéutico apetecido. En general, los preparados del invento presente deberán administrarse, en el caso general de administración por vía oral, para que den de 25 a 750 mg. de sustancia activa por día y, en el caso de administración parenteral, 10 a 500 mg de la sustancia activa por día.

15. Los ejemplos siguientes ilustran composiciones farmacéuticas preparadas según el invento:

Ejemplo 18 -

20. Se preparan tabletas de 200 mg conteniendo:
- | | |
|---------------------------------------|--------|
| ácido-30-(N-metil-piperazinamida) | |
| 3-O-acetil-18 β -glicirretínico | 50 mg |
| almidón | 145 mg |
| estearato de magnesio | 5 mg |

25. Ejemplo 19 -

- Se preparan tabletas de 200 mg, conteniendo:
- | | |
|--|--------|
| ácido-30-morfoluro 3-O-acetil-18 β -glicirretínico | 50 mg |
| almidón | 100 mg |



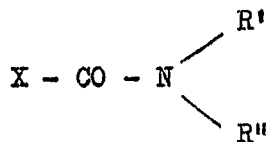
-9 FEB. 1966

-16-

lactosa	45 mg
estearato de magnesio	5 mg

N O T A

- Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento se refiere a tres Solicitudes de Patente presentadas en Inglaterra números 5891/65 de 11 de febrero de 1.965; 19063/65 de 6 de mayo de 1.965 y 42551/65 de 7 de octubre de 1.965 acogiéndose por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DEL ACIDO GLICIRRETINICO"; caracterizándose por lo siguiente:
- 1ª - Procedimiento para la preparación de derivados del ácido glicirretínico de fórmula general



en la que R' y R'', que pueden ser iguales o diferentes, son átomos de hidrógeno o radicales insubstituidos o substituidos alquil, cicloalquil, aral-

322794

-17-



- quil o aril o pueden enlazarse entre sí para formar, con el átomo de nitrógeno al que se unen, un radical heterocíclico que puede contener hetero átomos adicionales, y X es el residuo de ácido glicirretínico u oleoico, cuyo grupo hidroxil puede ser acilado con un ácido mono- o policarboxílico, hallándose en ellos cualquier grupo de ácido carboxílico bien en forma de ácido libre o en forma de sal, o X es el residuo de ácido 3-ceto-glicirretínico o de ácido
5. 3-ceto-oleoico, caracterizado porque el grupo hidroxil del ácido glicirretínico o del ácido oleoico se acila primero y el compuesto acil así obtenido de ácido 3-ceto-glicirretínico ó ácido 3-ceto-oleoico se convierte en el cloruro del ácido correspondiente que se
10. reacciona entonces con una amina de la fórmula general $R'.NH.R''$, en la que R' y R'' tiene los mismos significados indicados anteriormente y, si se desea, se hidroliza el grupo acil para liberar el grupo hidroxil.
- 15.
20. 2ª - Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la acilación se lleva a cabo empleando un anhídrido de ácido o un haluro de ácido.
25. 3ª - Procedimiento según las reivindicaciones 1ª o 2ª, caracterizado porque el grupo de ácido carboxílico presente en el compuesto acilado se convierte en el cloruro de ácido correspondiente por reacción con cloruro de tionilo.
30. 4ª - Procedimiento para la preparación de derivados del ácido glicirretínico, tal y

322794



-18-

como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid, 9 FEB. 1968

BIOREX LABORATORIES LIMITED,

J. GOMEZ CERO Y MODEV
C/... de I. Fernández Ruiz