



23

PATENTE DE INVENCION

Ref: FMO No. 5232.

350825

Memoria Descriptiva

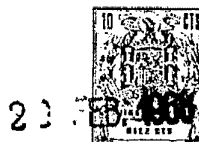
sobre:

"Procedimiento de obtención de composiciones para controlar la hipertensión en animales mamíferos".

=====
Solicitante FMC CORPORATION, entidad norteamericana, residente en 633 Third Avenue, New York, New York, EE.UU. de A.

=====
Este invento se refiere al control de la presión de la sangre en animales mamíferos y su objeto es proporcionar una nueva composición hipotensiva y un nuevo método para combatir la hipertensión en los mamíferos.

5.



- La prevalencia y persistencia de la hipertensión y los graves desórdenes físicos asociados con la misma han dado lugar a extensos estudios y experimentación para hallar agentes quimioterápicos que se puedan administrar sin riesgos durante un período prolongado de tiempo para reducir la presión de la sangre, en particular la presión diastólica, sin producir manifestaciones tóxicas desfavorables o efectos secundarios perjudiciales. Es muy conveniente que un agente hipotensivo exhiba, no solamente una toxicidad baja y ausencia de efectos secundarios, sino también una larga duración de la actividad y regularidad y estabilidad de acción de forma que se consiga la reducción deseada en la presión de la sangre mediante la administración de niveles de dosificación sensiblemente constante de la medicina que continúen siendo eficaces en intervalos lo más largos posibles. Las investigaciones realizadas para hallar un agente hipotensivo con las referidas propiedades no han tenido un éxito completo.
5. Ahora se ha descubierto que el compuesto oxima de 2-azidociclohexanona, hasta ahora desconocido, es un agente hipotensivo estable de toxicidad muy baja que exhibe una actividad regular y prolongada de grado elevado. Esto resulta sorprendente debido a que entre los compuestos con los que se han realizado experimentos relativos a actividad hipotensiva se han incluido diversas azidas. Por ejemplo, el empleo de azida sódica es bien conocido pero este compuesto es muy tóxico. También se han ensayado en el pasado diferentes azidas orgánicas, pero sus experimentadores han declarado haberlas hallado ineficaces o
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



- demasiado efímeras en su acción o de actividad insuficiente para permitir su empleo como agentes hipotensivos eficaces. Por consiguiente, no se han podido tener en cuenta las azidas orgánicas como campo prometedor en el
5. que se pudiera descubrir un agente hipotensivo de cualidades superiores.

- La oxima de 2-azidoacetofenona es particularmente digna de mención por el hecho de que es eficaz en su administración por vía oral y los aumentos moderados en el
10. tamaño de una dosis no tóxica pero efectiva de la misma darán por resultado un aumento proporcionado en la duración del efecto hipotensivo, pero sin aumento observable en manifestación tóxica. El bajo grado de toxicidad de este compuesto ha sido establecido como sigue:

15. Se emplearon ratas albinas macho Charles River, con un peso comprendido entre 200 y 400 g. Se dividieron las ratas en grupos de 5 ratas cada uno y se les administró por vía oral el compuesto de experimentación con incrementos logarítmicos de una forma concebida para reunir
20. el 50 por ciento de dosis letal.

Se preparó una suspensión del compuesto en dispersión acuosa de un 1 por ciento de metilcelulosa (Methocel) y se administró a un volumen constante de 2 ml/100 gramos de peso en todos los niveles de dosificación.

25. Se tuvieron a todas las ratas en ayuno durante 16 horas antes de la administración del compuesto.

- Se tuvieron a todos los animales bajo observación para hallar evidencia de signos farmacotóxicos y su mortalidad en intervalos periódicos inmediatamente después
30. de habérseles administrado el compuesto y a diario ulte-



FEB. 1968

riormente por espacio de un periodo total de 14 días.

Se realizaron evaluaciones en autopsia de todas las ratas que sucumbieron durante el período de observación.

- 5. En la autopsia no se observaron lesiones que pudieran haberse atribuido a un efecto producido por la administración del nuevo compuesto.

Las lesiones no relacionadas con el compuesto comprendían congestión, hemorragias puntuales y neumonía en 4 de las 11 ratas examinadas.

10.

Los datos LD₅₀ orales agudos aparecen en la Tabla 1.

TABLA 1. Valores LD₅₀ orales agudos de la oxima de 2-azidociclohexanona en ratas albinas.

Nivel de dosificación (mg/kg)							LD ₅₀ y límites de confianza (mg/kg)
Número de muertas/Número de dosificadas							
215	316	464	681	1000	1470	2150	
0/5	0/5	0/5	-	1/5	5/5	5/5	1120 (963-1310)

- 15. Para ensayar la actividad hipotensiva del nuevo compuesto, se registró la presión arterial en perros mestizos normotensivos pentobarbitalizados (35 mg/kg) de uno y otro sexo de la arteria femoral canulada izquierda o de recha por vía de un pueste salino heparinizado a un bajo volumen de desplazamiento P-23Db o un trasductor de presión fotoeléctrico Bourdon que, a su vez, se conectó a un registrador electrónico. Se aisló la vena femoral contralateral y se canuló para proceder a la inyección del compuesto de experimentación y sustancias de control.

20.

Se practicó una incisión a media línea en el área



5. cervical del cuello y se aisló y camuló la tráquea para producir un conducto de aire libre. Se dejaron al descubierto ambas arterias carótidas para ulteriores oclusiones. Se dividió el nervio vagus derecho y el residuo periférico se hizo pasar a través de electrodos tubulares de platino para ulterior estimulación.

10. Se registró la respiración por medio de un neumógrafo de impedancia. Se registraron electrocardiogramas normales Canal II periódicamente a lo largo de un experimento dado. Se registraron las velocidades del corazón mediante auscultación.

15. Se dejó transcurrir media hora después de haber dividido el nervio vagus para dejar que el animal se recuperara de la operación y se estabilizara la presión de la sangre. Antes de la administración por vía intravenosa de la oxima de 2-azidociclohexanona se obtuvieron al menos dos acciones correctoras mediante los procedimientos siguientes:

20. 1. Cloruro de acetilcolina, 2 mcg/kg, administrado por vía intravenosa.
2. Fosfato de histamina, 4-5 mcg/kg, administrado por vía intravenosa.
3. Bitartrato de L-epineprina, 2 mcg/kg, administrado por vía intravenosa.
25. 4. Angiotensin II (Hipertensin), 1 mcg/kg, administrado por vía intravenosa.
5. Estimulación vagal periférica, 5-15 segundos.
6. Oclusión de carótida bilateral, 15-30 segundos.

30. Se preparó el compuesto de experimentación para administración por vía intravenosa mediante disolución en



- polietilenglicol (Carbowax 300) según fué necesario para cada nivel de dosis administrada. Los volúmenes administrados no excedieron de 2 ml en cualquiera de las inyecciones. Se administraron volúmenes comparables de Carbowax 300 sin droga al menos una vez con fines de contratación en cada prueba experimental. Se aplicó periódicamente la serie de control de productos químicos inyectados y procedimientos después de cada administración del compuesto en experimentación en tanto persistía el efecto del compuesto experimental. Se administraron los compuestos de experimentación a varios niveles de dosificación por lo menos a dos perros, a cada nivel, en un intento de producir una respuesta a la dosis para cada compuesto.

- La oxima de 2-azidoacetofenona redujo las presiones de la sangre medias sistemáticas en un 15 a un 55 por ciento del término medio de contrastación o control con dosis del orden de 1 a 20 mg/kg. La duración de la reducción de presión de la sangre fué por término medio de 49 a 174 minutos con las dosificaciones indicadas. No obstante, la duración del efecto fué mayor a 1 mg/kg que a 5 mg/kg en estos experimentos.

Con una dosis de 30 mg/kg en un perro, el compuesto redujo la presión de la sangre en un 71 por ciento durante más de 4 horas.

- La influencia en la serie normal de mediciones parecía quedar confinada a una suave inhibición de las respuestas depresoras a la acetilcolina; la inhibición suave a las respuestas presoras producidas por oclusión carotídea bilateral (BCO) y potenciación suave de la epino frina y angiotensin indujo respuestas presoras.



Se observó taquicardia (menos del 25 por ciento) y bradipnea (50 por ciento) y en algunos perros taquipnea (50 por ciento).

5. Los electrocardiogramas en Canal Normal II permanecieron relativamente sin cambios. En un perro se produjo una disminución de altura de la onda T y una ligera acentuación de la onda P tuvo lugar también en el mismo animal.

10. La oxima de 2-azidoacetofenona parecía reducir tanto la presión de sangre sistólica como la diastólica de un modo sensible a la dosificación en su administración por vía intravenosa.

TABLA 2. Efectos de reducción en la presión de la sangre.

Perro Nº	Dosis (mg/kg)	Presión de la sangre arterial (mm.Hg.)		Porcentaje de reducción	Duración (min.)
		Control	Reducción		
242	1	105	-15	14	79
253	1	132	-22	16	137
termino medio			-18	15	108
252	5	145	-35	24	62
254	5	140	-55	32	37
termino medio			-45	28	49
254	10	100	-48	48	153
242	10	135	-33	24	55
termino medio			-40	36	104
243	20	140	-93	66	270
253	20	125	-65	52	157
255	20	105	-48	46	94
termino medio			-69	55	174
254	30	131	-93	71	>240



Para experimentar la actividad hipotensiva de la oxima de 2-azidoacetofenona en su administración por vía oral, se emplearon perros sabuesos cruzados normotensivos de uno y otro sexo que pesaban de 8 a 14 kgs. Se sujetaron ligeramente a los perros en una eslinga para sacos mientras que las presiones de la sangre sistólicas se determinaron indirectamente mediante el uso de un manómetro eléctrico Beckman FBR-2A, divisor de señales Beckman Infracron y un Cardiovisette Sanborn Modelo 100 de canal simple.

Al igual que en la práctica clínica normal, se colocó un ocluser a la base afeitada del rabo del perro y se infló más allá del punto de oclusión arterial. A medida que se soltó presión del ocluser se tomó la primera aparición de pulsación arterial, o sonido y pulsación, como índice de la presión sistólica de la sangre. Se registraron las pulsaciones de una forma oscilográfica con el Registrador Sanborn.

Se dispuso un captor de micrófono infratónico inmediatamente por debajo del ocluser directamente sobre la arteria coccígea media sobre la superficie ventral de la cola. Este instrumento reemplaza de hecho al estetoscopio tal como se emplea en la práctica clínica normal. Transmite los datos de ondas de sonido y pulsaciones directamente al Divisor de Señales Infracónicas. El ocluser se conecta al Manómetro Eléctrico FBR-2A y se infla a mano. Los datos procedentes del captor son elegidos por el divisor de señales y transmitidos al registrador.

Una válvula automática, regulable, liberadora de presión lineal en el Manómetro FBR-2A suelta presión del



oclusor a cualquier velocidad elegida y transmite simultáneamente información sobre los niveles de cambio de presión en el oclusor al registrador.

5. Todos los perros de este experimento habían sido adiestrados a permanecer perfectamente quietos y relajados mientras se medían las presiones de la sangre.

10. Se administró oxima de 2-azidoacetofenona por vía oral en forma de cápsulas a 6 perros con niveles de dosificación de 10 o 25 mg/kg. A otro grupo de 6 perros le fué administrada oxima de 2-azidoacetofenona en cápsulas 1 hora después de haberseles administrado una dosis por vía subcutánea de 20 mg/kg de Tigan antiemético. A un cuarto grupo de 6 perros le fué administrada una dosis por vía oral de 25 mg/kg de oxima de 2-azidoacetofenona seguido in
15. mediatamente de una intubación oral de 100 ml de leche por animal.

El compuesto de experimentación se diluyó con lactosa granular y se colocó en cápsulas para administración por vía oral a los perros.

20. Se emplearon dosificaciones de 10 o 25 mg/kg. Se utilizaron seis perros para cada nivel de dosificación.

A una dosis de 10 mg/kg un perro de cada seis mostró síntomas eméticos en el espacio de hora y media después de la administración del compuesto. No se observaron otros signos farmacodinámicos o tóxicos que pudieran relacionarse con el compuesto.
25.

Se observó una disminución notable en la presión sistólica de la sangre a este nivel de dosificación ($P < ,01$) 30 minutos después de la administración. La presión de la sangre se hallaba reducida todavía al cabo de
30.



1 y 2 horas, pero comenzaba a volver hacia los valores habidos antes de la administración del compuesto y ya no fué notablemente diferente del valor inicial de control. Al cabo de 3 horas, la presión de la sangre había vuelto completamente a su régimen habitual.

5. A una dosis de 25 mg/kg, 4 de cada 6 perros vomitaron en el espacio de media hora a hora y media después de la administración del compuesto experimental. No se observaron otros signos adversos farmacotóxicos. Es evidente que había presente compuesto sin disolver en el contenido gástrico.

10. Se observó un notable descenso de la presión sistólica de la sangre en este grupo a los 30, 60 y 120 minutos después de la administración aunque 4 de los 6 perros de este grupo vomitaron. La presión de la sangre volvió a su valor de control al cabo de 3 horas de la administración del compuesto.

15. A otro grupo de 6 perros les fué administrada por vía subcutánea una dosis de 20 mg/kg del agente antiemético Tigan (Schallek, W., Heise, G., Keith, E., y Bagdon, R.: Pharmacol. Expl. Therap., 126: 3, 1959) una hora antes de la administración por vía oral de 25 mg/kg del compuesto en experimentación. Cuatro de los seis perros vomitaron aproximadamente una hora y media después de la administración de este compuesto. En este grupo no tuvo lugar un cambio notable en la presión de la sangre en un período de 4 horas de medición.

20. Los resultados indican que la oxima de 2-azidoacetofenona no produce emesis por estimulación central de la zona impulsora del quimiorreceptor emético, puesto que el

25.

30.



Tigan bloquea de una forma efectiva las sustancias que actúan por este mecanismo. Por esta evidencia se supone que el compuesto produce emesis por irritación directa del cordón gastrointestinal.

5. A otro grupo de 6 perros se les administró por vía oral 25 mg/kg de oxima de 2-azidoacetofenona en forma de cápsulas, seguido inmediatamente de una intubación de 100 ml de leche por animal. La leche, tanto experimentalmente en animales como clínicamente en el hombre, ha demostrado ser eficaz para evitar la emesis producida por compuestos que actúan por un mecanismo irritante gástrico.

10. Dos de los perros, de este grupo vomitaron una pequeña parte de la leche administrada al cabo de una hora aproximadamente de la administración. Los cuatro perros restantes retuvieron el compuesto administrado y la leche.

15. En este grupo las presiones sistólicas de la sangre descendieron durante un período de 8 horas de medición. Las presiones de la sangre no habían vuelto a los valores previos a la administración al cabo de las 8 horas de medición. Se registraron notables diferencias a la 1/2, 1, 2, 3, 4, 5 y 8 horas de su administración.

20. Estos resultados indican que la oxima de 2-azidoacetofenona probablemente producía emesis por un mecanismo de irritación gástrica y que el compuesto, si se retiene, produce una disminución fuerte y duradera en la presión de la sangre de los perros.

25. TABLA 3. Cambios indirectos en la presión sistólica de la sangre inducidos por dosis orales de oxima de
- 30.



2-azidoacetofenona en perros mestizos normotensivos.

Número de perro	Presión de la sangre (mm. Hg)					
	Control	Tiempo (horas)				
		1/2	1	2	3	4
<u>10 mg./kg.:</u>						
1	125	92	97	110	130	126
14	147	114	118	143	145	146
13	124	113	98	119	132	129
12	137	115	133	139	142	141
4a	138	103	144	128	144	141
6	141	116	135	131	131	140
término medio	135	109	121	128	137	137
S.E.	± 4	± 4	± 8	± 5	± 3	± 3
P	-	<0,01	NS	NS	NS	NS
<u>25 mg./kg.:</u>						
1b	129	88	89	110	133	133
14	139	117	83	110	131	138
13	134	125	98	95	133	135
12a	114	84	120	114	120	123
4c	132	138	125	127	130	134
6b	149	84	100	119	145	146
término medio	133	106	103	113	132	135
S.E.	± 5	±10	±7	± 4	± 3	± 3
P	-	<0,05	<0,01	<0,01	NS	NS

S.E. - Error normal del término medio

NS - Insignificante

P - Prueba de "t" de estudiantes

a - Efectos eméticos dentro de la 1/2 hora ulterior a la administración del compuesto.

b - Efectos eméticos dentro de 1 hora ulterior a la administración del compuesto.

c - Efectos eméticos dentro de 1½ hora ulterior a la administración del compuesto.

TABLA 3. Continuación. Cambios indirectos en la presión sistólica de la sangre inducidos por dosificaciones orales de oxima de 2-azidoacetofenona en perros mestizos normotensivos.



Nº de Perro	Control ¹	Control ²	Presión de la sangre (mm.Hg.)				
			Tiempo (horas)				
			1/2	1	2	3	4
<u>25 mg./kg.:</u>							
1a	127	129	133	136	132	134	133
14	132	131	131	134	127	129	132
13	127	132	130	138	140	141	141
12a	119	121	121	134	126	127	128
4a	133	132	133	142	149	152	153
6a	127	130	130	134	130	132	131
término medio	128	129	130	136	134	136	136
S.E.	+3,0	+2,4	+2,4	+1,8	+5,4	+5,4	+5,4
P	-	NS	NS	NS	NS	NS	NS

S.E. - Error normal del término medio

NS - Insignificante

P - Prueba de "t" de estudiantes

a - Efectos eméticos dentro de la 1½ hora ulterior a la administración del compuesto.

* - Se administró a todos los animales Tigan por vía subcutánea, 20 mg/kg, 1 hora antes de las administraciones por vía oral del compuesto en experimentación.

1 - Control anterior a todo tratamiento.

2 - Control 1 hora después de la administración del Tigan e inmediatamente antes de la administración del compuesto de experimentación.

TABLA 3. Continuación. Cambios indirectos en la presión sistólica de la sangre inducidos por dosificaciones orales de oxima de 2-azidoacetofenona en perros mestizos normotensivos.



Perro Nº	Presión de la sangre (mm.Hg.)									
	Control	Tiempo (horas)								
		1/2	1	2	3	4	5	6	7	8
<u>25 mg./ kg.:</u>										
1	142	128	104	86	68	112	124	124	132	140
2	184	155	147	125	140	147	184	172	185	160
3	161	147	145	118	115	118	126	116	136	133
4	161	135	142	116	117	126	123	134	126	128
5a	166	83	96	111	116	107	121	160	117	134
6b	145	143	125	97	114	108	115	133	132	148
término medio	160	132	127	109	112	120	132	140	138	141
S.E.	±6,2	±10,5	±9,0	±6,1	±9,4	±6,2	±10,5	±8,8	±9,8	±4,8
P	-	<0,05	<0,01	<0,001	<0,001	<0,001	<0,05	NS	NS	<0,05

S.E. - Error normal del término medio

NS - Insignificante

P - Prueba de "t" de estudiantes

a - Emesis moderada al cabo de 1 hora de la administración del compuesto

b - Emesis moderada al cabo de 2 horas de la administración del compuesto

* - Dosificación en todos los animales inmediatamente seguida de 100 ml. de leche por perro.

Con el fin de poner el invento al alcance de todos los expertos en la materia, se describe brevemente a continuación nuestro método preferido de preparación de oxima de 2-azidoacetofenona:

5. Se agitó hasta la mañana siguiente, a temperatura ambiente, una mezcla de 70 g. de 2-cloroacetofenona, 100 g.



- de hidrocioruro de hidroxilamina y suficiente metanol y agua para componer una solución transparente. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo, se recogió el precipitado que se formó y se desecó en un desecador al vacío mediante CaCl_2 . Al recristalizar el compuesto en hexano se obtuvieron 50 g. de oxima de 2-cloroacetofenona, p.f. 87-90°C. Se preparó una suspensión de 12 g. de oxima de 2-cloroacetofenona y 6 g. de azida sódica en 100 ml. de etanol y se mantuvo en agitación hasta la mañana siguiente a temperatura ambiente. Después de añadir 10 ml de H_2O y agitar la mezcla durante una hora más, se vertió la mezcla en agua. Se recogió el precipitado se filtró y se secó. La recristalización en hexano produjo 11 g. de oxima de 2-azidoacetofenona, p.f. 78-9°C.

	<u>Calculado</u>	<u>Hallado</u>
N	31,63	31,58
C	54,22	54,98
H	5,13	4,70

15. La oxima de 2-azidociclohexanona de este invento puede administrarse por vía intravenosa, oral o como inhalante o pulverización. Para su administración por vía oral, el compuesto puede asociarse con un vehículo farmacéutico sólido en forma de tableta, píldora, polvo, cápsula u otra unidad de dosificación que resulte idónea para administración por vía oral. Los vehículos sólidos idóneos comprenden la lactosa, almidón de maíz, celulosa microcristalina, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, gomas y similares. Las tabletas o píldoras recubiertas son particularmente idóneas porque el recubrimiento evitará la
- 20.
- 25.



evaporación de la azida líquida del vehículo farmacéutico. Las cápsulas son particularmente apropiadas por la misma razón. Se pueden emplear envueltas de cápsulas farmacéuticas como son las de gelatina.

5. También se puede administrar la oxima de 2-azidociclohexanona en forma líquida. Para uso por vía oral, resultan apropiadas las emulsiones líquidas o suspensiones que contengan aproximadamente de un 5 a un 50 % de azida en agua. Se pueden añadir como estabilizadores agentes emulsores y de suspensión normales. Estas composiciones pueden contener también una pequeña cantidad de etanol que disuelva parcialmente la azida. Las grasas líquidas resultan inadecuadas como vehículos puesto que las azidas son muy solubles en estas grasas y aparentemente tienen la tendencia a permanecer disueltas en el quilo.
- 10.
- 15.

- Para inyección intravenosa o empleo por vía oral la oxima de 2-azidoacetofenona puede disolverse en polietilenglicol (v.g., Carbowax 400) que puede diluirse si se desea, o algún otro vehículo farmacológicamente inerte en el que sea soluble. Para inyección intravenosa se puede emulsionar también en una solución isotónica acuosa inerte. Las concentraciones de oxima de 2-azidoacetofenona de aproximadamente 15 al 75 % resultan apropiadas. También se puede administrar por inhalación o pulverización nasal, pero normalmente no se emplea de ese modo a causa de la dificultad que encierra el control de la dosis. No obstante, en situaciones graves en las que sea necesaria una reducción inmediata de la presión de la sangre, los inhalantes y pulverizaciones resultan adecuados.
- 20.
- 25.

30. La elección de la dosificación idónea para la co-



5. rrección de hipertensión está determinada por diversos factores tales como la gravedad de la enfermedad y la duración deseada del efecto. La dosificación efectiva para pacientes humanos es de aproximadamente 10-100 miligramos.

- N O T A -

10. 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, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE COMPOSICIONES PARA CONTROLAR LA HIPERTENSION EN ANIMALES MAMIFEROS";

15. caracterizándose por lo siguiente:

20. 1ª.- "Procedimiento de obtención de composiciones para controlar la hipertensión en animales mamíferos", susceptibles de administrarse, periódicamente, por vía oral o intravenosa, dosificándose en el caso de pacientes humanos en una cantidad de 10 a 100 mg. aproximadamente, caracterizado porque comprende mezclar 2-azidoacetofenonoxima con un vehículo farmacéutico apropiado para la misma.

25. 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque comprende mezclar de un 5 a un 50 % de 2-azidoacetofenonoxima con un 50 a un 95 % aproximadamente de agua que contiene un agente emulsionador y de suspensión adecuado.

30. 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, ca-

23 FEB



racterizado porque comprende mezclar de un 15 a un 75 % de 2-azidoacetofenonoxima con un 25 a un 85 % aproximadamente de polietilenglicol.

5. 4^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, caracterizado porque comprende mezclar de un 15 a un 75 % de 2-azidoacetofenonoxima con un 25 a un 85 % de una solución isotónica acuosa e inerte.

10. 5^a.- "Procedimiento de obtención de composiciones para controlar la hipertensión en animales mamíferos", tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 18 hojas escritas a máquina por una sola cara.

15.

Madrid

23 FEB. 1968

FMG CORPORATION

J. GOMEZ ACEBO Y MODEY
p. c. Firmado: F. Hernández Rotv