

361431



JUL. 1969

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE	C 07
SUBCLASE	C

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

a favor de:

DRACO, LUNDS FARMACEUTISKA AKTIEBOLAG, de nacionalidad sueca, residente en Dag Hammarskjölds väg 7, Lund/Suecia, por:

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS EFECTIVOS EN EL TRATAMIENTO DE CONDICIONES BRONCOSPASTICAS".

Memoria descriptiva

El presente invento se refiere a un método para la preparación de compuestos eficaces en el tratamiento de estados broncoespásticos de diversas génesis, particularmente de estados asmáticos. En particular, el presente invento se refiere a 1-(3¹, 5¹-dihidroxifenil)-2-alcoholamino-etano

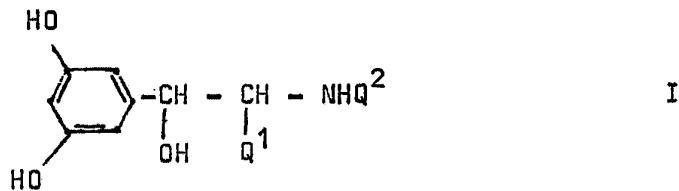
5 les broncoespa¹smolíticamente activos.



1969

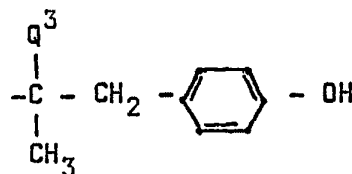
Se conoce un gran número de 1-(3¹, 4¹-dihidroxife
 nil)-2-aminoetanoles con actividad broncoespasmodílica pero
 los compuestos de este tipo con los dos grupos hidroxilo en
 10 posición 3, 4 del anillo bencénico son atacados en el organis
 mo por ciertas enzimas, es decir, catecol-O-metiltransferas,
 COMT, que se encuentran, entre otros, en el hígado. Por este
 ataque, los compuestos serán inactivados y, por tanto, las
 sustancias de este tipo tienen corta duración. Los compues-
 15 tos que tienen los dos grupos hidroxilo en posición 3,5 del
 anillo bencénico, sin embargo, no son atacados por el COMT.
 Se conocen relativamente pocos compuestos de este tipo últi-
 mamente citado, cuyos compuestos pueden resumirse por la fórm
 ula general I:

20



25

Un compuesto de la fórmula I en el cual Q¹ es hi-
 drógeno y Q² es un grupo metilo se describe en la Patente
 alemana Nº 865.315. Los compuestos de la fórmula I en los
 cuales Q¹ es hidrógeno y Q² es un grupo 2-hexilo, 2-heptilo,
 2-octilo o n-butilo se describen en la patente belga Nº 635.889.
 30 Los compuestos en los cuales Q¹ es hidrógeno y Q² el grupo



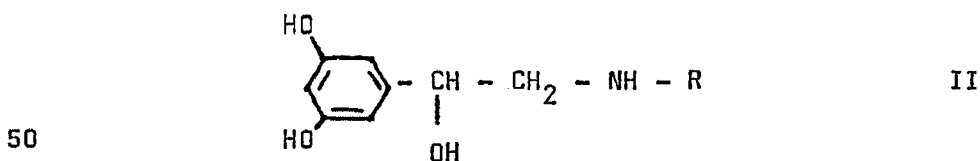
36 14 31



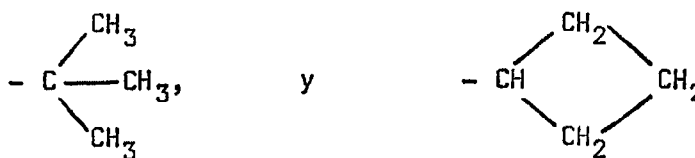
1969

en que Q³ es hidrógeno o un grupo metilo, se describen en
 35 la solicitud de patente irlandesa Nº 1167/63, y los compues-
 tos en los cuales Q¹ es hidrógeno o un grupo metilo y Q² es
 un grupo isopropilo se describen en la patente británica Nº
 920.623. Estos compuestos conocidos de la fórmula I son com-
 puestos broncoespasmolíticamente activos de duración relati-
 40 vamente prolongada, pero, como se ha visto, provocan un au-
 mento de la frecuencia del corazón y este efecto reducirá
 notablemente el uso terapéutico de las sustancias.

De acuerdo con el presente invento, creamos nue-
 vos 1-(3¹, 5¹-dihidroxifenil)-2-alcoholaminoetanos de la
 45 fórmula



en que R es un miembro de la clase consistente en



55 que tienen gran duración y que, sorprendentemente, provocan
 sólo un debilísimo efecto sobre el corazón. Esto quiere de-
 cir que estas sustancias muestran diferente afinidad para los
 beta-receptores de los músculos del corazón y de los bronquios

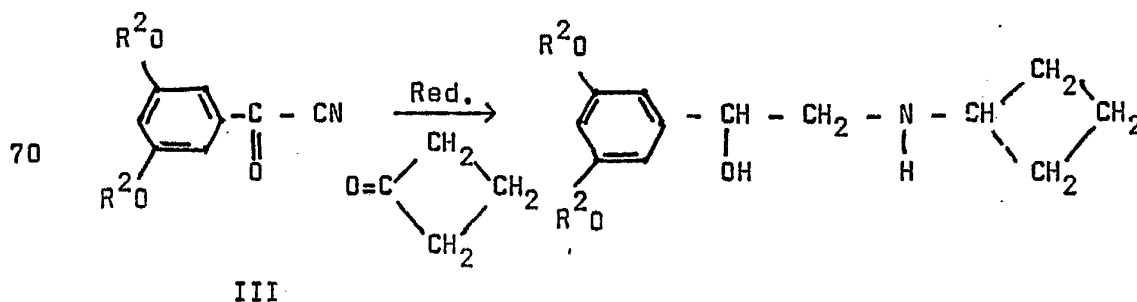
361431



1969

60 dependiendo, probablemente, del hecho de que los beta-receptores en estos dos órganos no son idénticos.

Estas ventajas se obtienen de acuerdo con el presente invento preparando compuestos de la citada fórmula II en que R es ciclobutilo, y sus sales por adición de ácidos fisiológicamente aceptables, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula III de acuerdo con el siguiente esquema de la reacción:



75 después de lo cual R², si es necesario, es sustituido por hidrógeno, en cuyas fórmulas R² es hidrógeno o un grupo fácilmente reemplazable por hidrógeno, por ejemplo, un grupo alcoholo o acilo con no más de 5 átomos de carbono o un grupo aralcoholo mono- o bi-cíclico de no más de 11 átomos de carbono, tal como bencilo o naftilmetilo.

80 No siempre es necesario reemplazar el grupo protector R² por hidrógeno. Así, cuando R² es un grupo acilo, se obtienen compuestos que, en su aspecto farmacológico, son tan potentes como los compuestos correspondientes en que R² es hidrógeno.



U.L. 1969

36 14 31

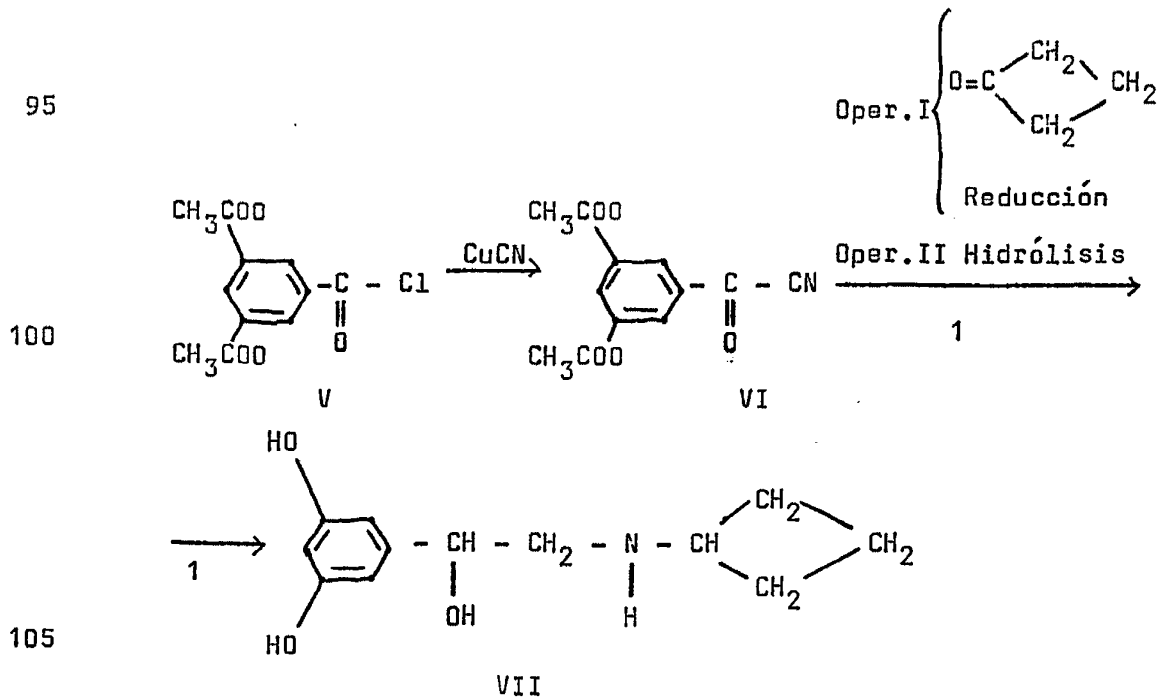
85

Se apreciará que los compuestos de acuerdo con el invento existen en forma de isómeros ópticamente activos, que pueden aislarse de cualquier modo en principio conocido para la resolución de una amina, y se entenderá que tal forma de proceder quedará incluida dentro del ámbito del presente invento.

90

El siguiente esquema de reacción ilustra adicionalmente el procedimiento. Los números situados debajo de la flecha indican el ejemplo en que se dan los detalles.

95



Los nuevos 1-(3¹,5¹-dihidroxifenil)-2-alcoholamino-etanoles del presente invento son broncodilatadores muy buenos y tienen sólo un ligerísimo efecto cardioacelerador. Así,

361431



1969

110 tanto in vitro como in vivo, el compuesto 1-(3¹,5¹-dihidro-
xifenil)-2-(t-butilamino)-etanol ha demostrado ser un bronco-
dilatador más potente que el 1-(3¹,5¹-dihidroxifenil)-2-(iso-
propilamino)-etanol y la duración del efecto es más prolonga-
da que en el caso de este agente conocido y, cuando se prue-
115 ba sobre el corazón aislado del conejo, el efecto cardioace-
lerador es sólo de 1/15 del del compuesto de iso-propilamino.
La relación entre el efecto estimulante del corazón y el efec-
to broncodilatador se ha demostrado también sobre la prepara-
ción de la aurícula del cobaya de latido espontáneo y sobre
120 la preparación de la tráquea cortada en espiral, cuando se
añadieron ambas preparaciones al mismo baño. Cuando el com-
puesto de acuerdo con el presente invento fué infundido len-
tamente en la solución del baño, se obtuvo una broncodilata-
ción sin efecto alguno sobre la preparación del músculo car-
125 cardíaco. El débil efecto cardioacelerador del compuesto de t-
butilamino de acuerdo con el invento ha sido comprobado tam-
bién en estudios circulatorios del compuesto en el gato anes-
tesiado.

El debilitamiento del efecto cardioacelerador se
130 obtiene así reemplazando un átomo de carbono de la cadena
abierta secundaria con un grupo butilo terciario o un grupo
ciclobutilo. Aunque el compuesto de la fórmula II específi-
camente descrito en esta Memoria es uno en el cual R es t-bu-
tilo, aquellos compuestos en los cuales el grupo R es ciclo-



Jul. 1969

361431

135 butilo quedan también incluidos dentro del alcance del invento. La característica esencial es que el átomo de carbono terciario o el grupo cicloalcohilo estén directamente unidos al átomo de nitrógeno.

140 Los nuevos compuestos de acuerdo con el invento pueden administrarse en forma de sales con ácidos aceptables fisiológicamente. Ácidos adecuados que pueden usarse son, por ejemplo, el clorhídrico, el bromhídrico, el sulfúrico, el fumárico, el cítrico, el tartárico, el maleico y el succínico.

145 El invento crea además composiciones farmacéuticas que comprenden como ingrediente activo al menos uno de los compuestos de acuerdo con el invento en asociación con un excipiente farmacéutico. Tales composiciones pueden estar ideadas para su administración por la vía oral, bronquial, 150 rectal o parenteral.

155 Para producir preparaciones farmacéuticas en forma de unidades dosificadas para administración oral que contengan un compuesto del invento en la forma de la base libre, o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, el ingrediente activo puede mezclarse con un excipiente sólido pulverizado, por ejemplo lactosa, sacarosa, sorbita, mannita, un almidón, como fécula de patata, fécula de maíz, almidón de trigo o amilopectina, un derivado de calulosa o gelatina, y también puede incluir lubricantes tales como estearato de



UL. 1369

36 1431

160 magnesio o de calcio, o una Carbowax (MARRA) u otras ceras
de polietilenglicol, y comprimirse para formar tabletas o
núcleos de grajeas. Si se requieren grajeas, los núcleos
pueden recubrirse, por ejemplo, con soluciones concentra-
das de azúcar que pueden contener goma arábica, talco y/o
165 dióxido de titanio o, alternativamente, con una laca disuel-
ta en disolventes orgánicos fácilmente volátiles o mezclas
de disolventes orgánicos. Pueden añadirse colorantes a estos
recubrimientos. Para la preparación de cápsulas de gelatina
blanda (cápsulas cerradas de forma de perla) consistentes
170 en gelatina y, por ejemplo, glicerina, o cápsulas cerradas
similares, la sustancia activa puede mezclarse con una Car-
bowax (MARRA). Las capsulas de gelatina dura pueden contener
granulados de la sustancia activa con excipientes sólidos
pulverizados, tales como lactosa, sacarosa, sorbita, mannita,
175 almidones (por ejemplo fécula de patata, almidón de trigo o
amilopectina), derivados de celulosa o gelatina, y pueden
incluir también estearato de magnesio o ácido esteárico. Las
unidades dosificadas para administración rectal pueden tener
la forma de supositorios que comprenden la sustancia activa
180 en mezcla con una base grasa neutra, o de cápsulas rectales
de gelatina que comprenden la sustancia activa en mezcla con
una Carbowax (MARRA) u otras ceras de polietilenglicol. Cada
unidad dosificada contiene, de preferencia, de 0,5 a 50 mg
de sustancia activa.



DL. 1969

361431

185 Las preparaciones líquidas para su aplicación oral pueden tener la forma de jarabes, suspensiones o emul-
siones, conteniendo, por ejemplo, de aproximadamente 0,1% a 20% en peso de sustancia activa y, también, si se desea, coadyuvantes tales como agentes de estabilización, de sus-
190 pensión, de dispersión, de aromatización y/o de edulcoración.

Las preparaciones líquidas para administración rectal pueden tener la forma de soluciones acuosas conteniendo desde aproximadamente 0,1% a 2% en peso de sustancia activa y también, si se desea, agentes de estabilización y/o sustancias tamponadoras.

200 Para aplicación parenteral por inyección el vehículo puede ser un líquido estéril parenteralmente aceptable, por ejemplo agua exenta de pirógenos o una solución acuosa de polivinilpirrolidona o un aceite parenteralmente aceptable, por ejemplo aceite de cacahuete y, opcionalmente, agentes de estabilización y/o sustancias tamponadoras. Las unidades dosificadas de la solución pueden encerrarse ventajosamente en ampollas, conteniendo cada una de preferencia
205 de 0,05 a 5 mg de ingrediente activo.

Para administración a los bronquios, las composiciones están ventajosamente en forma de aerosol o de solución para gotas. La solución contiene ventajosamente de 0,1 a 10% en peso del ingrediente activo.



JUL. 1969

361431

210 El presente invento queda ilustrado por los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

Preparación de bromhidrato de 1-(3¹,5¹-dihidroxifenil)-2-(ciclobutilamino)-etanol.

215 26,2 g de cloruro de 3,5-diacetoxibenzóilo se calentaron en baño de aceite a 150° hasta que fundió. En este momento, se añadieron 11,0 g de CuCN (secado a 110° durante 3 horas) y la mezcla fué agitada durante tres horas en baño de aceite a 180°. El producto de la reacción fué destilado
220 bajo alto vacío y el destilado cristalizó rápidamente. El punto de fusión del cianuro de 3,5-diacetoxibenzoílo fué de 116-118°.

225 1,0 g de este cianuro y 0,3 g de óxido de platino en 50 ml de ácido acético glacial se hidrogenaron durante dos horas en un aparato de reacción a presión de Parr. El catalizador fué separado por filtración y, una vez más, se añadieron 0,3 g de óxido de platino y luego 1,5 g de ciclo-
230 butanona, haciendo la adición con lentitud. La hidrogenación se llevó a cabo a la presión atmosférica y a temperatura ambiente. El catalizador fué separado por filtración y se evaporó la solución. El residuo fué disuelto en 75 ml de solución de ácido bromhídrico al 1% y se calentó a refluxo durante 2,5 horas bajo atmósfera de nitrógeno con el fin de eliminar los grupos protectores. La solución fué filtrada

361431



JUL. 1969

235 y evaporada y secada con etanol absoluto/benceno. Se obtuvo un gramo de un aceite amarillo que cristalizó al reposar con etanol. La identidad del producto fué confirmada por espectroscopia al IR.

Ejemplo 2

240 Ensayos farmacológicos.

a) Efecto broncoespasmolítico

El efecto broncoespasmolítico del 1-(3¹,5¹-dihidro
xifenil)-2-(t-butilamino)-etanol fué comparado con el de los
compuestos conocidos adrenalina y 1-(3¹,5¹-dihidroxifenil)-2-
245 (i-propilamino)-etanol sobre la tráquea cortada en espiral
del cobaya de acuerdo con un método originalmente descrito
por Castillo y Beer (J. Pharmacol. Exptl. Therap. 90 (1947)
104) y modificado posteriormente por Constantine (J. Pharm.
Pharmacol. 17 (1965) 384). En este ensayo, el compuesto del
250 presente invento, según se vió, era unas dos veces tan acti-
vo como el compuesto de isopropilo y la mitad de potente que
la adrenalina.

Cuando se ensayó in vivo de acuerdo con Konzett
y Roessler, Arch. Exp. Path. Pharmac. 195 (1940) 71, el efec
255 to broncoespasmolítico después de administración i.v. fué
también doble que el del compuesto isopropílico.

La duración del efecto, según se vió, era más pro-
longada que en el caso del conocido derivado de isopropilo
(fig. 1, DTE = 1-(3¹,5¹-dihidroxifenil)-2-(t-butilamino)-eta
260 nol, DIE = 1-(3¹,5¹-dihidroxifenil)-2-(i-propilamino)-etanol.



JUL. 1969

361431

Se obtuvieron resultados similares cuando se probaron los compuestos de ciclobutilo. El efecto broncoespasmolítico de, por ejemplo, el 1-(3¹,5¹-dihidroxifenil)-2-(ciclobutilamino)-etanol, cuando se midió como se ha descrito, resultó ser aproximadamente 1,2 veces el del conocido compuesto de isopropilo y unas 0,4 veces el de la adrenalina.

265

b) Efecto sobre el corazón

La relación entre el efecto estimulante del corazón y el efecto broncodilatador fue estudiada in vitro sobre la preparación de aurícula y la de tráquea procedentes del cobaya. A fin de comparar el efecto sobre el corazón y el efecto sobre los músculos bronquiales en condiciones experimentales idénticas, tanto la aurícula de latido espontáneo como la tráquea cortada en espiral fueron colocadas en el mismo baño en solución de Krebs. Ambas preparaciones se obtuvieron del mismo animal. El compuesto a ensayar fue infundido lentamente en la solución del baño. De este modo, la concentración del compuesto fue aumentada lentamente y resultó fácil observar sobre qué músculo era más eficaz el compuesto. Se usó la adrenalina como referencia. Este agente provoca broncodilatación y estimulación del músculo cardíaco en la misma gama de concentración. La infusión se hizo durante 10 minutos. Después de lavar y recuperar, la solución de ensayo fue infundida del mismo modo que se ha descrito para la adrenalina y el efecto sobre las dos preparaciones de este agente pudo compararse fácilmente con el de la adrenalina.

270

275

280

285

361431



1969

En los dibujos adjuntos:

290 La fig. 1 ilustra la duración del efecto del DTE y del DIE contra broncoestricción provocada por histamina (cobaya, 0,95 kg). El efecto broncoespasmodítico fué determinado según el método de Konzett y Roessler.

295 La fig. 2 ilustra el efecto de la adrenalina (ADR) y el DTE sobre la tráquea cortada en espiral y la aurícula derecha del cobaya. Ambas preparaciones se obtuvieron por disección del mismo animal y se probaron en condiciones experimentales idénticas.

300 La fig. 3 muestra el efecto de la adrenalina (ADR), noradrenalina (NA) e isoprenalina (IPR) sobre la tráquea cortada en espiral y la aurícula derecha del cobaya. Ambas preparaciones se obtuvieron por disección del mismo animal y se probaron en condiciones experimentales idénticas.

305 La fig. 4 muestra el efecto de la adrenalina (ADR) y el DIE sobre la tráquea cortada en espiral y la aurícula derecha del cobaya. Ambas preparaciones se obtuvieron por disección del mismo animal y se probaron en condiciones experimentales idénticas.

La fig. 5 ilustra el efecto de la adrenalina (ADR) y el DTE sobre la frecuencia y la fuerza del corazón aislado del conejo.

310 La fig. 6 ilustra el efecto de la adrenalina (ADR), DIE y DTE sobre la frecuencia y la fuerza del corazón aislado del conejo.

361431



JUL. 1969

315 Como puede verse por la fig. 2, el 1-(3¹,5¹-dihidroxifenil)-2-(t-butilamino)-etanol (DTE) resultó producir broncodilatación sin estimulación cardíaca. Para fines de comparación, el efecto de la noradrenalina (NA), de la isoprenalina (IPR) y del 1-(3¹,5¹-dihidroxifenil)-2-(i-propilamino)-etanol (DIE) sobre esta preparación se da en las figs. 3 y 4. La noradrenalina, que es mal broncodilatador, estimula el músculo cardíaco sin afectar a los bronquiales. Como puede verse por la fig. 4, tanto la isoprenalina como el DIE son fuertes estimulantes cardíacos en relación con su efecto broncodilatador.

320

325 El efecto estimulante cardíaco fué estudiado también sobre el corazón aislado del conejo (preparación de Langendorff). Como puede verse por la fig. 5, el efecto cardioacelerador del compuesto del invento es débil y sólo de 1/50 aproximadamente el de la adrenalina. El efecto del DIE sobre esta preparación se da en la fig. 6. El efecto cardioacelerador de este agente fué en este experimento aproximadamente 1/4 del de la adrenalina.

330

335 El efecto estimulante cardíaco de los compuestos del presente invento sustituidos por ciclobutilo fué de la misma magnitud que el observado para los sustituidos por t-butiló. Así, el 1-(3¹,5¹-dihidroxifenil)-2-(ciclobutilamino)-etanol tuvo un efecto estimulante del corazón que era menor que 0,1 del de la adrenalina.



JUL. 1969

361431

Ejemplo 3

Ensayos de toxicidad

340

La toxicidad del 1-(3¹,5¹-dihidroxifenil)-2-(t-butilamino)-etanol (DTE) para el ratón después de administración i.v., s.c. y oral, se da en la Tabla I. Con fines de comparación, se dan los valores LD₅₀ correspondientes para el 1-(3¹,5¹-dihidroxifenil)-2-(i-propilamino)-etanol (DIE).

345

T A B L A I

Toxicidad aguda en el ratón

Compuesto	Adm.	LD ₅₀ mg/kg ratón (base)	Número de animales.
DTE	i.v.	47	25
"	s.c.	240	25
"	oral	3200	20
DIE	i.v.	80	25
"	s.c.	295	25
"	oral	4800 ^{x)}	-

350

355

x) De acuerdo con Engelhardt y col. *Arzneimittelforschung* 11 (1961) 521-525.

360

Las mediciones de la toxicidad en los compuestos de ciclobutilo del presente invento han sido efectuadas también y han demostrado que estos compuestos también en este aspecto son comparables con los derivados de butilo terciario. La LD₅₀ (i.v.) para el 1-(3¹,5¹-dihidroxifenil)-2-(ciclobutilamino)-etanol en ratones es de 54 mg/kg de peso corporal.



JUL. 1969

361431

365 Los compuestos del presente invento tienen una relación muy favorable de la estimulación cardíaca a la actividad broncoespasmolítica. Esta propiedad inesperada les hace particularmente adecuados para el tratamiento de estados broncoespásticos, tales como el asma que afectan al sistema respiratorio.

370 Los siguientes ejemplos ilustran cómo los compuestos del presente invento pueden ser incorporados en composiciones farmacéuticas.

Ejemplo 4 - Aerosol para inhalaciones.

	Sustancia activa	1,00 g
	Miglyol (Ma Ra)	0,20 g
375	Fringen (Ma Ra) 11/12/113/114 añ.	100,0 g

Ejemplo 5 - Tabletas.

Cada tableta contiene:

	Sustancia activa	20,0 mg
	Fécula de maíz	25,0 mg
380	Lactosa	190,0 mg
	Gelatina	1,5 mg
	Talco	12,0 mg
	Estearato de magnesio	1,5 mg
		<hr/>
		250,0 mg

385 Ejemplo 6 - Supositorios.

Cada supositorio contiene:

	Sustancia activa	20,0 mg
--	------------------	---------

361431



1969

	Palmitato de ascorbilo	1,0 mg
	Base para supositorios (Imhausen H) añ. 2,000	mg
390	<u>Ejemplo 7 - Jarabe.</u>	
	Sustancia activa	0,200 g
	Glucosa líquida	30,0 g
	Sacarosa	50,0 g
	Acido ascórbico	0,1 g
395	Pirosulfito sódico	0,01 g
	Edetato disódico	0,01 g
	Esencia de naranja	0,025 g
	Color certificado	0,015 g
	Agua purificada añ.	100,0 g
400	<u>Ejemplo 8 - Solución para inyecciones.</u>	
	Sustancia activa	0,500 mg
	Pirosulfito sódico	0,500 mg
	Edetato disódico	0,100 mg
	Cloruro sódico	8,500 mg
405	Agua estéril para inyección, añ.	1,00 mg
	<u>Ejemplo 9 - Solución para inhalaciones.</u>	
	Sustancia activa	5,00 g
	Pirosulfito sódico	0,10 g
	Edetato disódico	0,10 g
410	Cloruro sódico	0,85 g
	Agua purificada añ.	100,0 ml.



JUL. 1969

361431

Ejemplo 10 - Solución para administración rectal (ampollas rectales).

	Sustancia activa	20,0 mg
415	Pirosulfito sódico	1,5 mg
	Edetato disódico	0,3 mg
	Agua estéril añ.	3,0 ml

Ejemplo 11 - Tabletas sublinguales.

Cada tableta contiene:

420	Sustancia activa	5,0 mg
	Lactosa	85,0 mg
	Agar	5,0 mg
	Talco	5,0 mg
		<hr/>
		100,0 mg

425 Ejemplo 12 - Gotas.

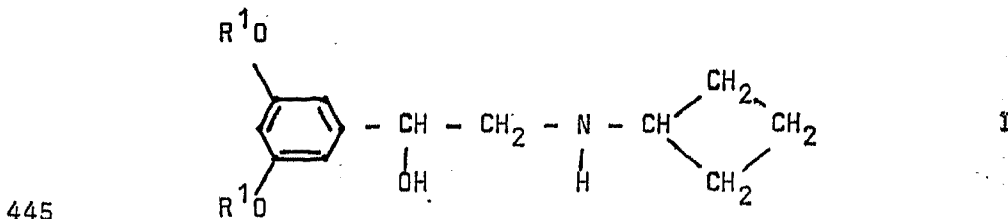
	Sustancia activa	2,00 g
	Acido ascórbico	1,00 g
	Pirosulfito sódico	0,10 g
	Edetato disódico	0,10 g
430	Glucosa líquida	50,0 g
	Alcohol absoluto	10,0 g
	Agua purificada añ.	100,0 ml

435 Esta solicitud que corresponde a la depositada en Suecia el día 19 de Octubre de 1966, con el número 14182/66, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y del artículo 42 del Convenio de la Unión.

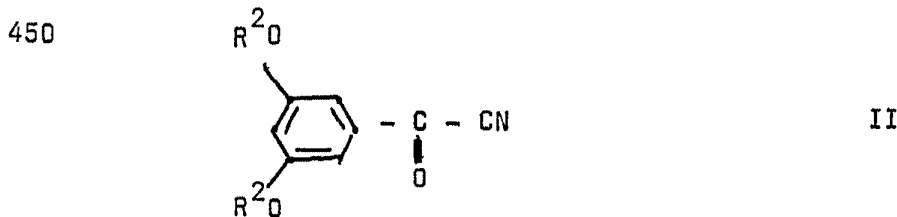


REIVINDICACIONES

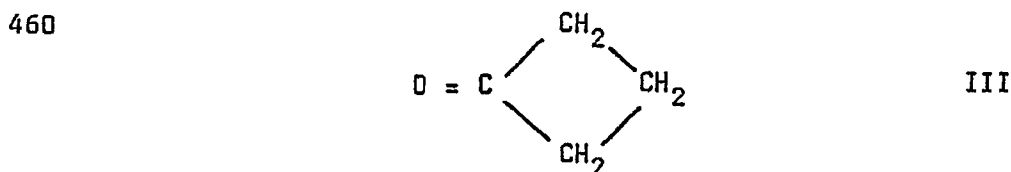
1). Procedimiento para la preparación de un compuesto de
440 la fórmula



en que R¹ es un miembro de la clase consistente en hidrógeno y acilo alifático con desde 2 hasta 5 átomos de carbono, y de sus sales por adición de ácido fisiológicamente aceptables, caracterizado porque un compuesto de la fórmula



455 donde R² es un miembro de la clase consistente en hidrógeno, alcohol con no más de 5 átomos de carbono, acilo con no más de 5 átomos de carbono, y alcohol mono y bi-cíclico con no más de 11 átomos de carbono, después de hidrogenación, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula





JUL. 1969

361431

465 después de lo cual, la mezcla de reacción resultante, es sometida a hidrogenación adicional y luego, si es necesario, R^2 es reemplazado por R^1 .

2). "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS EFECTIVOS EN EL TRATAMIENTO DE CONDICIONES BRONCOSPASTICAS"

Esta Memoria consta de veinte hojas foliadas y mecanografiadas por un sólo lado de sus caras.

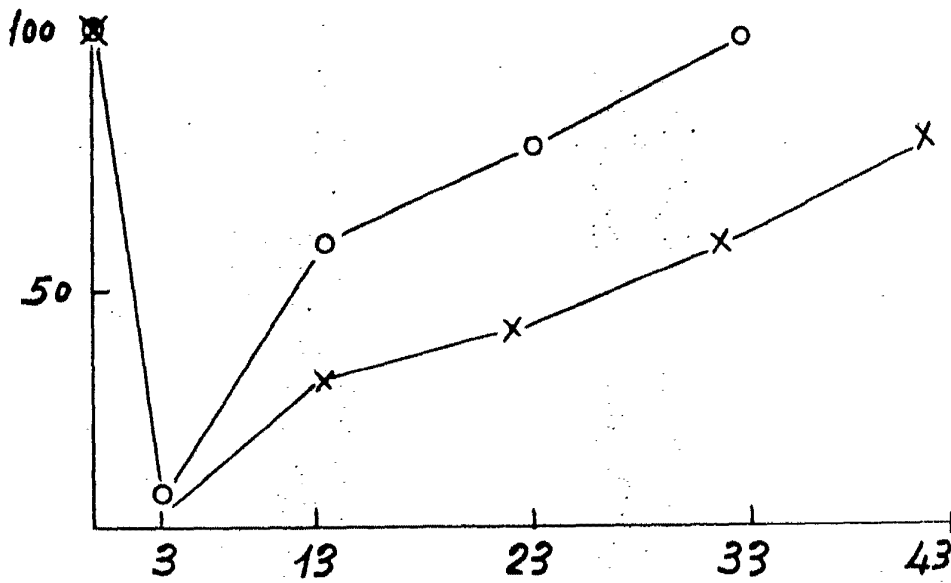
Madrid, 14 de Diciembre de 1968

361431



JUL. 1969

FIG. 1



Escala variable
Madrid: 14 Diciembre 1968

POOR
QUALITY

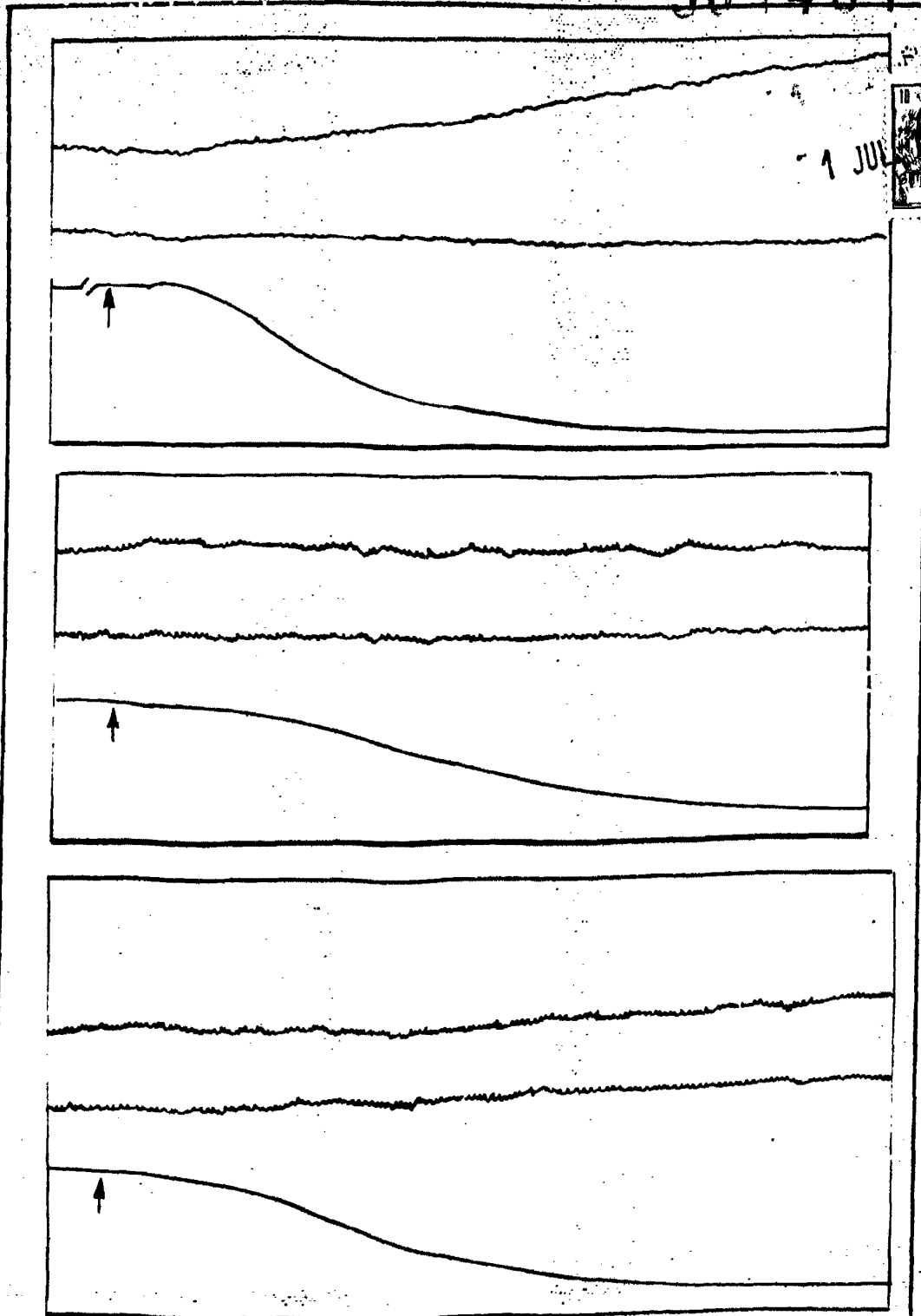


FIG. 2

Escala variable
Madrid: 14 Diciembre 1968

bo

POOR
QUALITY

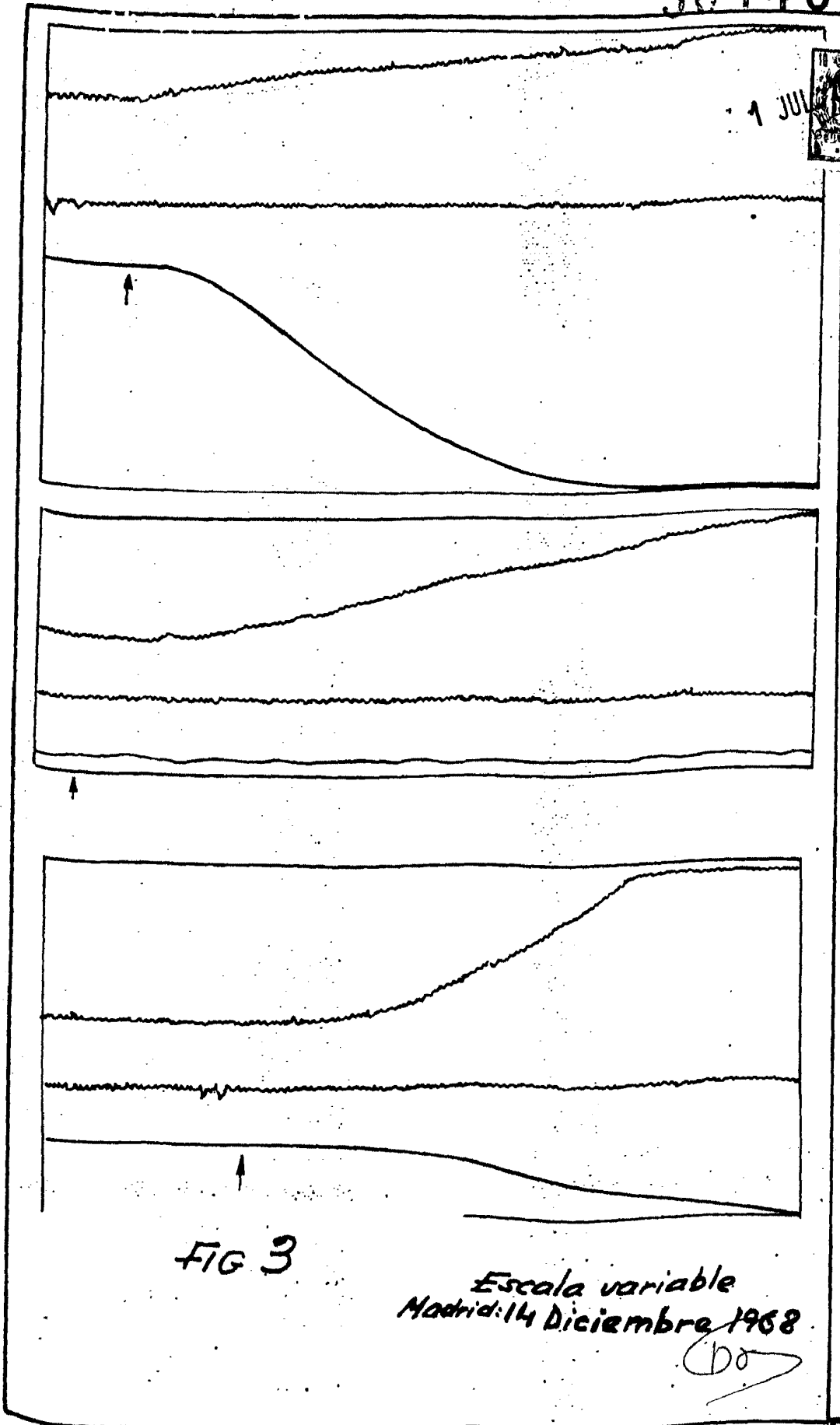


FIG 3

Escala variable
Madrid: 14 Diciembre 1968

(Signature)

POOR
QUALITY

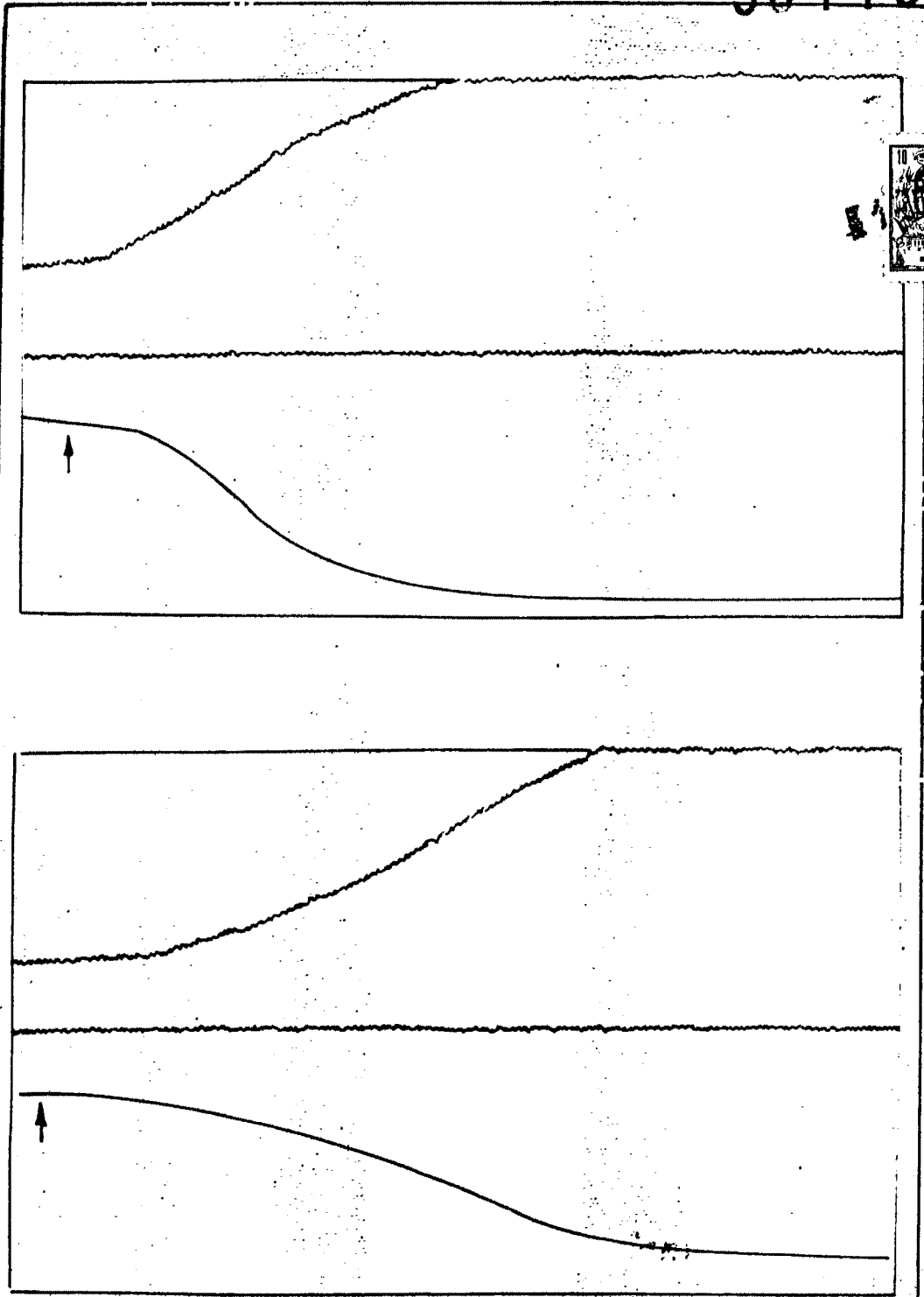


FIG. 4

Escala variable
Madrid: 14 Diciembre 1968

[Signature]

361439

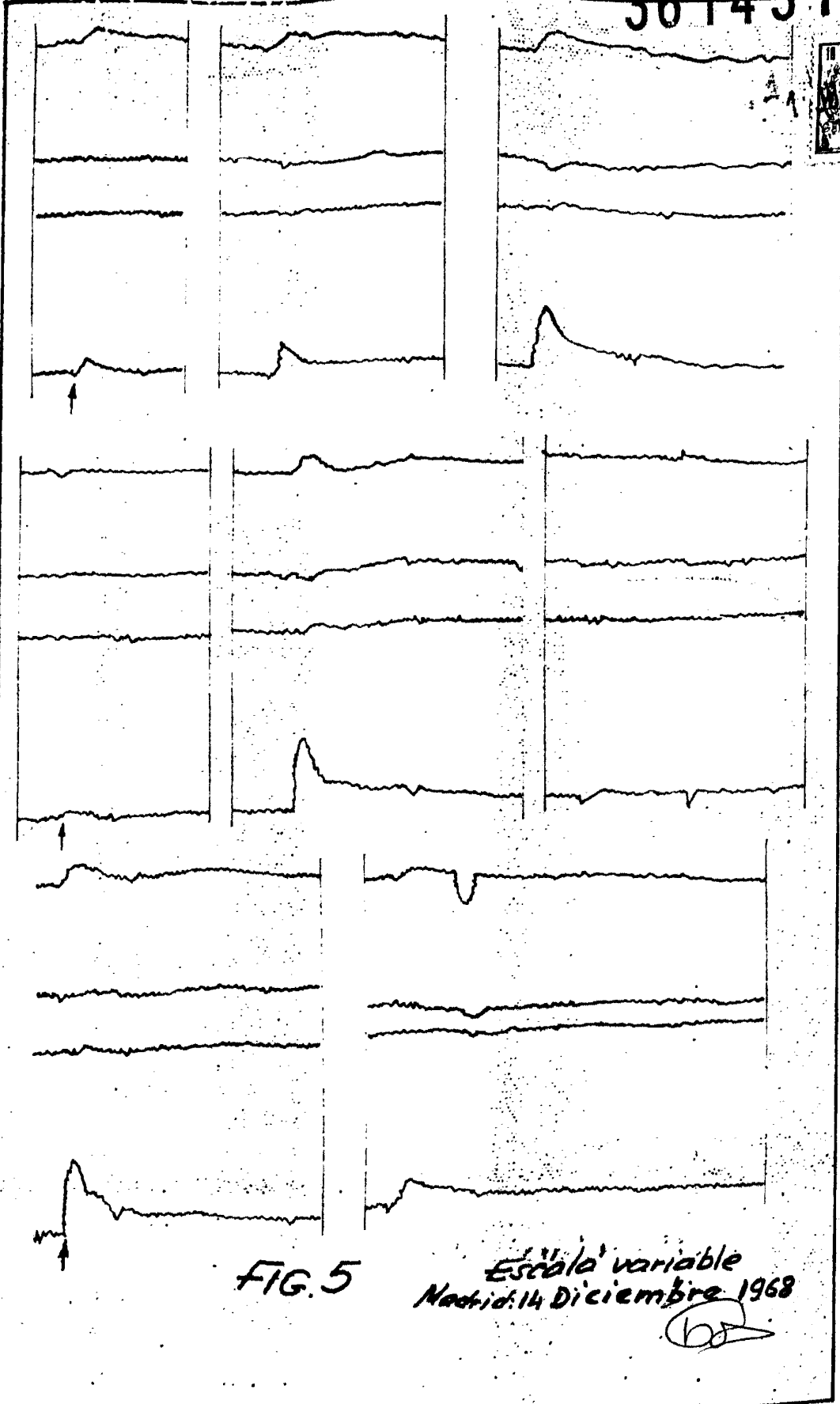


FIG. 5

Escala variable
Madrid: 14 Diciembre 1968

(Handwritten signature)

POOR
QUALITY

361431

6 hojas- hoja 6

DRACO LUNDS FARMACEUTISKA AKTIEBOLAG

361431

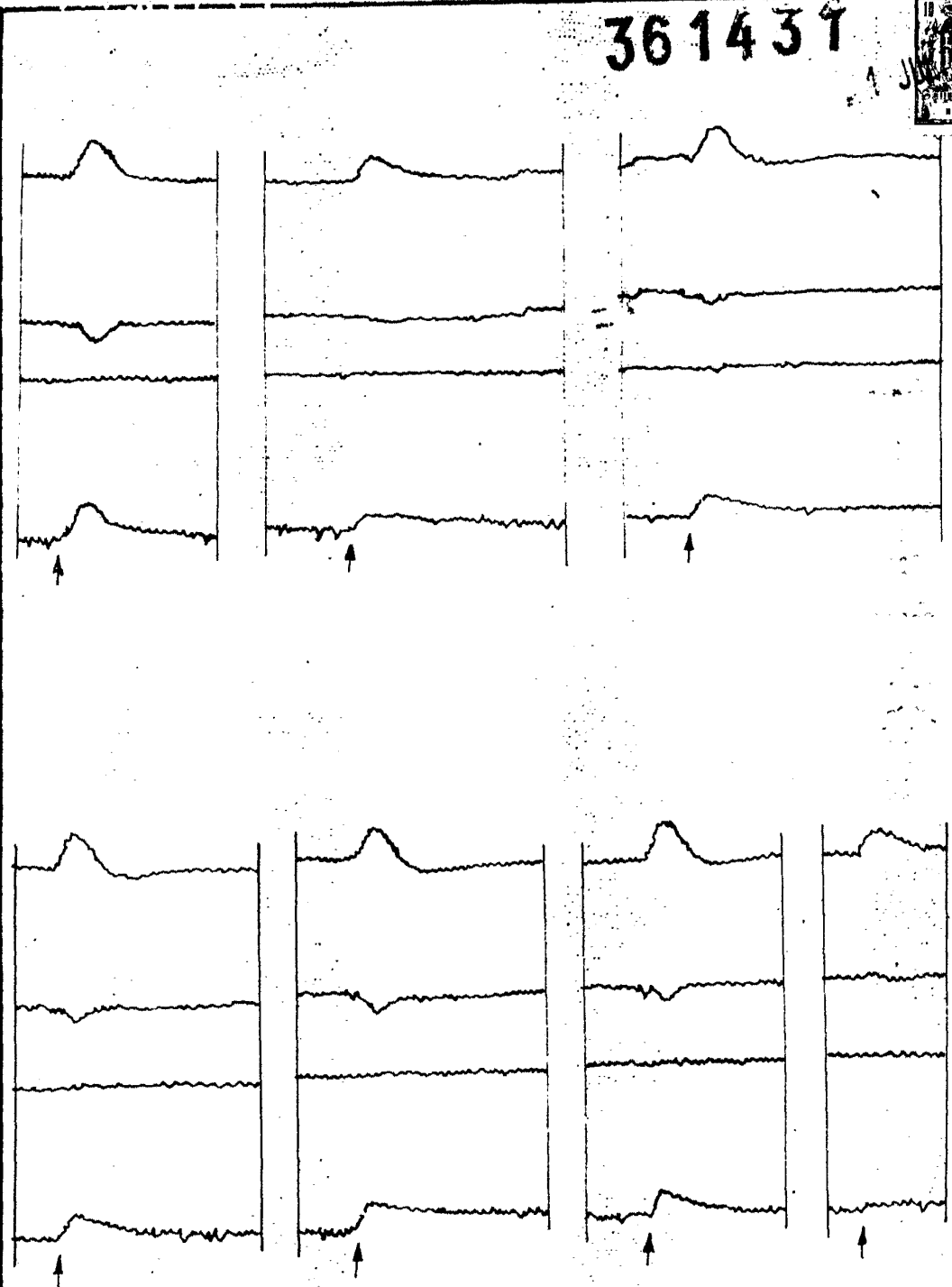


FIG. 6.

Escala variable
Madrid: 14 Diciembre 1968

Boy

POOR
QUALITY