



PATENTE DE INVENCION

19 ES	11 21	NUMERO 446801	10 A1
	22	FECHA DE PRESENTACION - 2 ABR. 1976	

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO 41822/75	8 Abril 1975	Japón
17 FEB. 1977		

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D; A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA -----
------------------------	---	---

64 TITULO DE LA INVENCION

"Procedimiento para preparar sólidos amorfos de antibióticos macroluro"

71 SOLICITANTE (S)

MEIJI SEIKA KAISHA, LTD.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

No. 8, Kyobashi 2-Chome, Chuo-Ku, Tokyo, Japón

72 INVENTOR (ES)

Toyomi Sato, Toshiyuki Kobayashi, Takeshi Mayama y Akira Okada

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

M. Curell Sufiol

**M-6-16011C
EX-JA**

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

por VEINTE años

solicitada en España a favor de SEIJI SEIKA KAISHA, LTD., de nacionalidad japonesa, domiciliada en No. 8, Kyobashi 2-Chome, Chuo-Ku, Tokyo, Japón, por "Procedimiento para preparar sólidos amorfos de antibióticos macroluro", con prioridad de la solicitud japonesa 41822/75 de fecha 8 Abril 1975. - - -

MEMORIA DESCRIPTIVA

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

CAMPO DE LA INVENCION

5. Esta invención se refiere a un procedimiento para preparar antibióticos macroluro sólidos y amorfos que son estables con el paso del tiempo. - - - - -

DESCRIPCION DE LA TECNICA ANTERIOR

10. Una substancia que es escasamente soluble en agua tiene en general la propiedad de que sus cristales difieren en solubilidad de la solubilidad de su sólido amorfo, teniendo este último mayor solubilidad. Esta diferencia de solubilidad es de gran importancia en las formulaciones farmacéuti

cas. Por ejemplo, los antibióticos macroluro (por ejemplo mi-
decamicina, quitasamicina, josamicina, eritromicina, espira-
micina o sus derivados) son sustancias escasamente solubles
5. en agua y en formulaciones administrables oralmente, tales
como tabletas, cápsulas o jarabes secos de estas sustancias,
el uso de su forma amorfa sólida que tiene mejor solubilidad
puede conducir a una plena eficacia de estos antibióticos. -

Sin embargo, dado que los sólidos amorfos están
inherentemente a un alto nivel de energía son inestables y
10. capaces de pasar a la forma cristalina con el paso del tiem-
po. Por ejemplo, la publicación japonesa "Método de proveer
formulaciones farmacéuticas (2), parte primera" (Confere-
ncias sobre fundamentos del desarrollo de los fármacos, Vol.
9, editada por Masashi Nogami y Kyoosuke Touda, publicada por
15. Chijin Shokan) establece que: - - - - -

"Los sólidos amorfos asumen frecuentemente este estado por
liofilización, refrigeración rápida de un líquido fundido o
copresencia de impurezas (un género de plastificación) pero
pueden hacerse pasar al estado cristalino estable". - - - -

20. Los intentos para obtener sólidos amorfos de anti-
bióticos macroluro (por ejemplo midecamicina, 9-acetil-3"-
acetilmidecamicina, quitasamicina, eritromicina o josamicina)
por técnicas ordinarias (por ejemplo por liofilización o re-
frigeración rápida de un líquido fundido) originan productos
25. que contienen cristales o productos que se convierten fácil-
mente en cristales con el paso del tiempo y es difícil obte-

ner sólidos amorfos libres de cristales que sean estables con el paso del tiempo. - - - - -

Algunas técnicas convencionales para secar los antibióticos macroluro por atomización o pulverización se revelan, por ejemplo, en las publicaciones de las patentes japonesas (OPI) 81526/74, 133513/74 y 132216/74. - - - - -

5.

10.

15.

20.

25.

La publicación de la patente japonesa (OPI) 81526/74 revela un procedimiento para preparar un antibiótico recubierto para la administración oral, libre de sabor amargo y de reducción de su concentración eficaz en la sangre, que comprende disolver un antibiótico macroluro en una disolución o dispersión en un disolvente orgánico, inerte y volátil, de un polímero formador de pared elegido del grupo formado por dietilaminoacetato de polivinilacetato, dibutilaminohidroxipropil éter de acetato de celulosa, de un copolímero de metacrilato de dimetilaminoetilo/metacrilato y etilcelulosa, y por lo menos un material elegido del grupo formado por ceras, ácidos grasos superiores y sales insolubles de ácidos grasos superiores, y secar la disolución resultante por pulverización. - -

La publicación de la patente japonesa (OPI) 133513/74, en cambio, revela un procedimiento para preparar un antibiótico recubierto para la administración oral, libre de sabor amargo y de reducción de su concentración eficaz en la sangre, que tiene un tamaño fino de partícula y una excelente repelencia del agua, el cual comprende disolver el antibiótico macroluro en una disolución o dispersión del disolvente or

- gánico anterior del polímero formador de pared y por lo menos un material elegido de entre los ácidos grasos superiores, las ceras y las sales insolubles de los ácidos grasos superiores y también un aceite mineral no tóxico, aceite vegetal,
5. aceite animal, surfactante o desespumante soluble en el anterior disolvente orgánico y que tiene un H.L.B. no superior a unos 5, y secar la disolución resultante por pulverización. -

- Además, la publicación de la patente japonesa (OPI) 132216/74 revela un procedimiento para producir un antibiótico macroluro recubierto adecuado para la administración oral que tiene una buena forma y que está libre de sabor amargo y de reducción de su concentración en la sangre, comprendiendo el procedimiento al disolver un antibiótico macroluro en una disolución o dispersión en un disolvente orgánico inerte y volátil de un material formador de pared elegido del grupo formado por un copolímero de estireno/ácido maleico, ácidos grasos superiores, derivados de ácidos grasos superiores y sales insolubles en agua de ácidos grasos superiores, y secar la disolución resultante por pulverización. - - - - -
- 10.
- 15.

- La invención de la publicación de la patente japonesa (OPI) 81526/74 requiere por lo menos una sustancia de recubrimiento elegida del grupo de los polímeros formadores de pared y del grupo de las ceras, los ácidos grasos superiores y las sales insolubles de los ácidos grasos superiores. - - -
- 20.

- En la invención de la publicación de la patente japonesa (OPI) 133513/74, se utiliza además un aceite mineral
- 25.

no tóxico, aceite vegetal, aceite animal, surfactante o desespumante, que tiene un H.L.B. no superior a unos 5 como material de recubrimiento, además del material de recubrimiento utilizado en la invención de la publicación de la patente japonesa (OPI) 81526/74. - - - - -

La invención de la publicación de la patente japonesa (OPI) 132216/74 es igual que la de la publicación de la patente japonesa (OPI) 81526/74 excepto que se utiliza un copolímero de estireno/ácido maleico como polímero formador de pared. La cantidad de tales sustancias de recubrimiento es igual o mayor que la del antibiótico macroluro y se consideran eficaces para impedir el sabor amargo del antibiótico. -

RESUMEN DE LA INVENCION

Las extensas investigaciones de los inventores, que intentaban proporcionar un procedimiento para producir sólidos amorfos libres de cristales y que tuvieran buena estabilidad con el paso del tiempo, conducen al descubrimiento de que pueden obtenerse sólidos amorfos de antibióticos macroluro que están libres de cristales y que tienen buena estabilidad con el paso del tiempo secando por pulverización una disolución en un disolvente orgánico volátil de un antibiótico macroluro y por lo menos un polímero de celulosa. - - - - -

Según ello es un objetivo de esta invención proporcionar un procedimiento para preparar sólidos amorfos de antibióticos macroluro que sean estables con el paso del tiempo.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS PLANOS

La Figura 1 representa una microfotografía de cristales de 9-acetil-3"-acetilmidecamicina (10 x 10). - - - - -

5. La Figura 2 representa una microfotografía de un sólido amorfo (10 x 10) de 9-acetil-3"-acetilmidecamicina obtenido por medio del procedimiento de esta invención, utilizando etilcelulosa como sustancia estabilizante. - - - - -

La Figura 3 es un espectro de difracción de rayos X de los cristales de 9-acetil-3"-acetilmidecamicina. - - - - -

10. La Figura 4 es un espectro de difracción de rayos X del sólido amorfo de 9-acetil-3"-acetilmidecamicina inmediatamente después de la preparación por medio del procedimiento de esta invención, utilizando etilcelulosa como sustancia estabilizante. - - - - -

15. La Figura 5 es un espectro de difracción de rayos X del sólido amorfo a que se refiere la Figura 4 después de almacenaje durante 5 semanas a 60°C. - - - - -

20. La Figura 6 es un espectro de difracción de rayos X de un sólido amorfo de 9-acetil-3"-acetilmidecamicina inmediatamente después de la preparación, sin utilizar la sustancia estabilizante de la presente invención. - - - - -

La Figura 7 es un espectro de difracción de rayos X del sólido amorfo a que se refiere la Figura 6 después de al-

maceaje durante 5 semanas a 60°C. - - - - -

En todas las Figuras 3 a 7 las ordenadas representan intensidad refractiva (rayos X) y las abscisas ángulo de rotación (2θ). - - - - -

5. DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención proporciona un procedimiento para preparar sólidos amorfos de antibióticos macroluro que tienen buena estabilidad con el paso del tiempo, es decir que tienen la capacidad de no pasar a la forma cristalina con el paso del tiempo, el cual comprende secar por pulverización una disolución en un disolvente orgánico volátil de un antibiótico macroluro y por lo menos un polímero de celulosa. -

El procedimiento de la presente invención es básicamente diferente de las tres publicaciones de patente citadas anteriormente porque no requiere las ceras, ácidos grasos superiores, sales insolubles de ácidos grasos superiores, aceite mineral, aceite vegetal, aceite animal, surfactante o desespumante requeridos en aquéllas. - - - - -

Por ejemplo, un sólido amorfo obtenido por secado por pulverización de una disolución de 10 g de 9-acetil-3"-acetilmidecamicina y 2 g de etilcelulosa en 100 g de diclorometano según el procedimiento de esta invención no contiene cristal alguno y mantiene su estado incluso después del almacenaje a 60°C durante 5 semanas. En contraste con ello, un producto obtenido por secado por pulverización de una disolu-

ción de sólo el antibiótico en el disolvente contiene una pequeña cantidad de cristales incluso inmediatamente después de la preparación y está casi totalmente cristalizado después de almacenaje a 60°C durante 5 semanas. La presencia de cristales se valoró por medio de la presencia o ausencia de luz polarizada mediante un microscopio y por difracción de rayos X. Los resultados de los anteriores análisis se ilustran en las Figuras 1 a 7 de los planos anexos. - - - - -

Utilizando un animal de experimentación (un conejo domesticado con un peso de 3,3 a 3,6 kg) se midió la concentración en la sangre del conejo de una 9-acetil-3"-acetilmidecamicina amorfa y sólida obtenida por medio del procedimiento de esta invención, utilizando etilcelulosa como sustancia estabilizante, en comparación con la de 9-acetil-3"-acetilmidecamicina cristalina. Los resultados se indican en la siguiente Tabla 1. - - - - -

Estos resultados demuestran que la concentración en la sangre del sólido amorfo (que es estable con el paso del tiempo y que se obtiene por medio del procedimiento de esta invención) presenta en su máximo un valor aproximadamente doble que el de la 9-acetil-3"-acetilmidecamicina cristalina, lo que indica una muy buena absorción. - - - - -

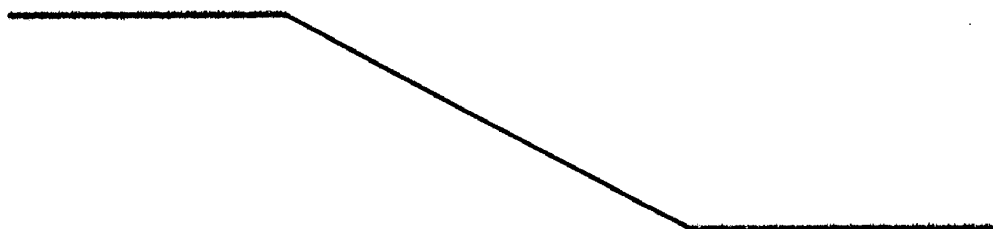


TABLA I

Administración oral 200 mg (título)/kg

Ensayo : *Sarcina lutea* ATCC 9341

Método cilindro-placa

9-acetil-3"-acetilmidecamicina cristalina

<u>Conejo Nº</u>	<u>Tiempo (horas)</u>				
	<u>0,5</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>4</u>	<u>8</u>
1	1,6	2,8	3,2	1,5	0
2	3,6	4,9	3,8	2,8	0
3	3,3	4,2	6,2	2,0	0
\bar{x}	2,8	4,0	4,4	2,1	0

9-acetil-3"-acetilmidecamicina sólida cristalina utilizando etilcelulosa como sustancia estabilizante

<u>Conejo Nº</u>	<u>Tiempo (horas)</u>				
	<u>0,5</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>4</u>	<u>8</u>
1	12,2	14,5	6,9	2,5	0
2	4,0	6,6	4,8	2,0	0
3	5,8	6,6	8,4	2,4	0
\bar{x}	7,3	9,2	6,7	2,3	0

Unidades de los valores: μg (título)/ml

El polímero de celulosa utilizado como sustancia estabilizante según esta invención puede ser cualquiera utilizado convencionalmente en las técnicas farmacéuticas e incluye adecuadamente, por ejemplo, etilcelulosa, hidroxipropilce-

5.

lulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y ftalato de hidroxipropil
metilcelulosa. La cantidad del polímero de celulosa añadido
no está particularmente limitada y es usualmente de unos 5 a
unos 40% y preferentemente de unos 10 a unos 30% (en peso),
5. basado en el antibiótico macroluro. El peso molecular de los
polímeros de celulosa es preferentemente del orden de más de
unos 1.000. - - - - -

El disolvente utilizado en esta invención puede ser
cualquier disolvente orgánico volátil que pueda disolver el
10. polímero anteriormente mencionado y los antibióticos macrolu-
ro y volatilizarse durante el secado por pulverización: cloro
formo, dicloroetano, 1,1,1-tricloroetano. Se prefieren espe-
cialmente el dicloroetano y el tricloroetano. - - - - -

Como es bien conocido, un antibiótico macroluro es
15. un antibiótico que contiene un anillo macrocíclico de lactona
y un aminoazúcar y un grupo carbonilo enlazado al mismo a tra-
vés de un enlace glicosuro como estructura básica. Así, pue-
den utilizarse en la presente invención todos los antibióti-
cos que quedan comprendidos por el anterior concepto y que
20. son solubles en los disolventes orgánicos volátiles descritos.
Son ejemplos de los antibióticos macroluro la mideamicina,
quitasamicina, josamicina, eritromicina, malidemicina, espira-
micina y sus derivados. - - - - -

La concentración del antibiótico macroluro en el di-
25. solvente orgánico volátil no está particularmente limitada.
Usualmente las concentraciones adecuadas son de unos 5 a unos

50% y preferentemente de unos 10 a unos 30%. - - - - -

5. El secado por pulverización según esta invención puede realizarse utilizando secadores convencionales por pulverización (por ejemplo del tipo tobera, del tipo disco o del tipo chorro) según los procesos inherentes al uso de estos dispositivos. - - - - -

10. Debe observarse, respecto a ello, que el régimen de dosis, etc., de los ingredientes activos de las composiciones preparadas según la presente invención son idénticos a los correspondientes para antibióticos macroluro convencionales. -

15. El secado por pulverización de una disolución del antibiótico macroluro y del polímero de celulosa como sustancia estabilizante en un disolvente adecuado proporciona un sólido amorfo del antibiótico que está libre de cristales y que es estable con el paso del tiempo. - - - - -

20. Como puede apreciar cualquier entendido en la materia, la presión del secado por atomización concordará con la de las técnicas convencionales de secado por atomización, tal como se practican en este campo. De manera general, a escala industrial, la presión del secado por pulverización es la presión atmosférica y la temperatura es superior a unos 60°C pero, desde luego, será inferior a cualquier temperatura que pudiera degradar o descomponer cualesquiera de los materiales que se están secando por pulverización. El tiempo de secado por pulverización, desde luego, es considerablemente corto y

25.

concuerdia con los tiempos que se utilizan convencionalmente en la técnica para secar materiales por pulverización. - - -

Los siguientes Ejemplos ilustran la presente invención. - - - - -

5. En todos ellos la presión empleada para el secado por pulverización es la atmosférica. - - - - -

EJEMPLO 1

10. Se disolvieron 10 g de 9-acetil-3"-acetilmidocanici na en 200 ml de una disolución en cloroformo que contenía 4 g de ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (peso molecular medio: unos 1.000) como sustancia estabilizante. La disolución resultante se secó a 100°C y a presión atmosférica utilizando un secador de pulverización del tipo disco durante unos 10 minutos. Se obtuvo un sólido amorfo estable. - - - - -

15. Cuando este producto se almacenó a 60°C durante 6 semanas, permaneció como sólido amorfo. - - - - -

20. Un sólido amorfo del mismo antibiótico preparado por secado por pulverización de la manera anterior excepto que no se utilizó la sustancia estabilizante resultó casi totalmente cristalino después de almacenaje a 60°C durante 2 semanas. - - - - -

Se determinó la valoración de los cristales por medio de la presencia o ausencia de luz polarizada mediante un

microscopio. El mismo método de valoración se utilizó en los siguientes Ejemplos. - - - - -

EJEMPLO 2

5. Se disolvieron 10 g de 9-acetil-3^o-acetilimidecamici-
na y 1 g de hidroxipropilmetilcelulosa (peso molecular medio:
unos 1.000) y 1 g de etilcelulosa (peso molecular medio:
unos 1.000) como substancia estabilizante, en 250 ml de 1,1,1-tri-
clorostano. La disolución resultante se secó por pulveriza-
ción a unos 130°C durante unos 10 minutos utilizando un seca-
10. dor por pulverización del tipo chorro para proporcionar un só-
lido amorfo estable. Cuando este producto se almacenó a 60°C
durante 2 meses resultó ser aún un sólido amorfo. - - - - -

15. Un sólido amorfo obtenido de la manera anterior,
excepto que no se utilizaron substancias estabilizantes, se
hizo casi totalmente cristalino después de almacenaje a 60°C
durante 1 semana. - - - - -

EJEMPLO 3

20. Se disolvieron 5 g de quitasamicina en 150 ml de
una disolución en cloroformo que contenía 0,3 g de hidroxipro-
pilcelulosa (peso molecular medio: unos 1.000) como substancia
estabilizante. La disolución resultante se secó por pulve-
rización a unos 100°C durante unos 10 minutos utilizando un
secador por pulverización del tipo disco para proporcionar
un sólido amorfo estable. Cuando este producto se almacenó a
25. 60°C durante 4 meses resultó ser aún un sólido amorfo. - - -

Un sólido amorfo obtenido de la anterior manera, ex-
cepto que no se utilizó la substancia estabilizante, se hizo
parcialmente cristalino después de almacenaje durante 1 mes a
60°C. - - - - -

5.

EJEMPLO 4

Se disolvieron 3 g de josamicina en 300 ml de cloro-
formo que contenía 0,1 g de etilcelulosa (peso molecular me-
diod: unos 1.000) y 0,05 g de hidroxipropilcelulosa (peso mole-
cular mediod: unos 1.000). La disolución resultante se secó
por pulverización a unos 130°C durante unos 10 minutos utili-
zando un secador de pulverización del tipo chorro para propor-
cionar un sólido amorfo estable. Cuando este producto se alma-
cenó a 60°C durante 1 mes, resultó ser aún un sólido amorfo.

10.

Un sólido amorfo obtenido de la forma anterior ex-
cepto que no se añadieron las substancias estabilizantes se
hizo parcialmente cristalino después de almacenaje a 60°C du-
rante 2 semanas. - - - - -

15.

EJEMPLO 5

Se disolvieron 10 g de midecamicina en 300 ml de
benceno y se añadió a la disolución 0,5 g de hidroxipropilme-
tilcelulosa (peso molecular mediod: unos 1.000). La disolución
resultante se secó por pulverización a unos 150°C durante
unos 10 minutos utilizando un secador por pulverización del
tipo chorro para proporcionar un sólido amorfo estable. Cuan-

20.

de este producto se almacenó a 60°C durante 2 meses, resultó ser aún un sólido amorfo. - - - - -

5. Un sólido amorfo obtenido de la forma anterior, excepto que no se añadió la substancia estabilizante, se hizo parcialmente cristalino después de almacenaje a 60°C durante 2 semanas. - - - - -

EJEMPLO 6

10. Se disolvieron 10 g de 9-acetil-3^a-acetilnidecanicilina en 200 ml de diclorometano que contenían 1,5 g de etilcelulosa (peso molecular medio: unos 1.000). La disolución resultante se secó por pulverización a unos 100°C durante unos 10 minutos, utilizando un secador por pulverización del tipo chorro. Cuando este producto se almacenó a 60°C durante 7 meses resultó ser aún un sólido amorfo. - - - - -

15. El sólido amorfo obtenido de la forma anterior, excepto que no se añadió la substancia estabilizante, se hizo casi totalmente cristalino después de almacenaje a 60°C durante 2 semanas. - - - - -

20. Si bien la invención se ha descrito en detalle y con referencia a realizaciones específicas de la misma resultará evidente para los entendidos en la técnica que pueden realizarse varios cambios y modificaciones sin salir de su espíritu y alcance. - - - - -

N O T A

25. Se declaran de novedad y propiedad para España, sus

territorios y plazas de soberanía, las siguientes: - - - - -

REIVINDICACIONES

5. 1.- Procedimiento para preparar sólidos amorfos de antibióticos macroluro, que son estables con el paso del tiempo, caracterizado porque comprende secar por pulverización una disolución en un disolvente orgánico volátil de un antibiótico macroluro y al menos un polímero de celulosa. - - - - -

10. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho polímero de celulosa se elige del grupo formado por etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa. - -

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho disolvente es diclorometano, tricloroetano o cloroformo. - - - - -

15. 4.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque dicho disolvente es diclorometano, tricloroetano o cloroformo. - - - - -

20. 5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la cantidad de dicho polímero de celulosa es de unos 5 a unos 40% en peso, basado en el antibiótico macroluro. - - - - -

6.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque la cantidad de dicho polímero de celulosa es

de unos 5 a unos 40% en peso, basado en el antibiótico macroluro. - - - - -

5. 7.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la concentración del antibiótico macroluro en el disolvente es de unos 5 a unos 50% en peso. - - - - -

8.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque la concentración del antibiótico macroluro en el disolvente es de unos 5 a unos 50% en peso. - - - - -

10. 9.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho polímero de celulosa tiene un peso molecular superior a unos 1.000. - - - - -

10.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque dicho polímero de celulosa tiene un peso molecular superior a unos 1.000. - - - - -

15. 11.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho secado por pulverización se realiza a presión atmosférica y a una temperatura superior a unos 60°C. - - - - -

20. 12.- "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR SÓLIDOS AMORFOS DE ANTIBIÓTICOS MACROLURO". - - - - -

Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de dieciocho hojas, foliadas y ma

cenografiadas por una sola de sus caras, y de tres láminas de dibujos que la ilustren.

Alcalá

maf.

FIG. 1

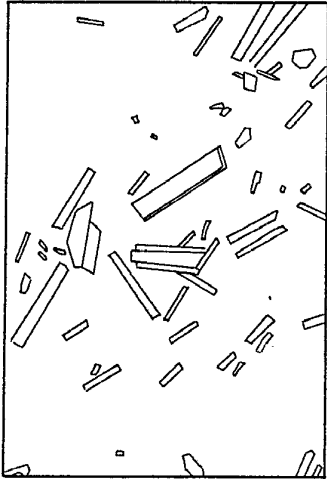


FIG. 2

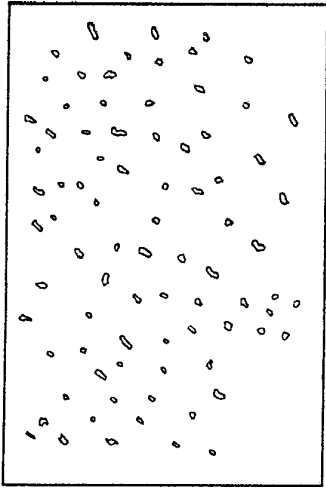


FIG. 5

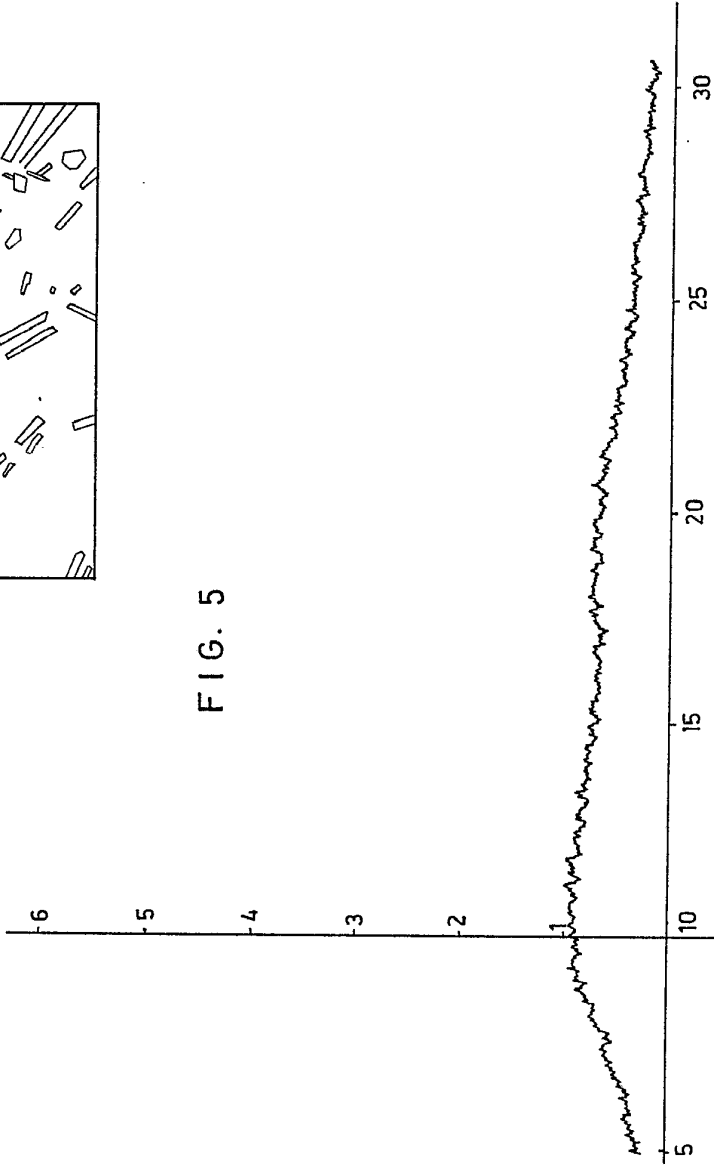


FIG. 5

Meiji

FIG. 1

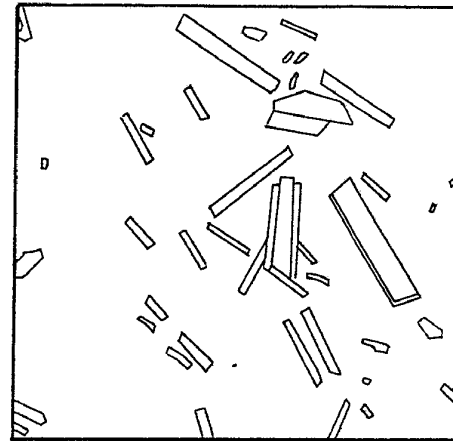
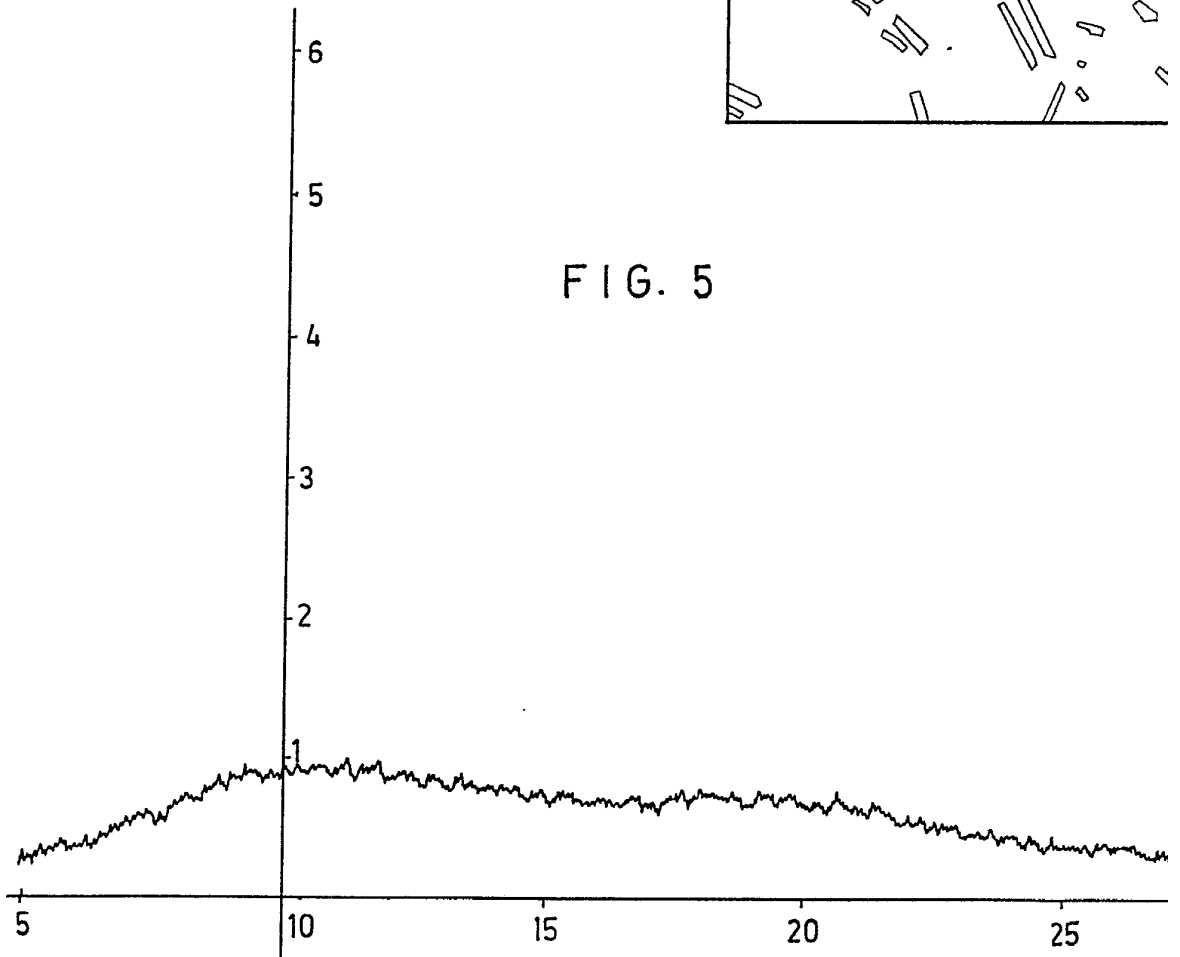


FIG. 5



1

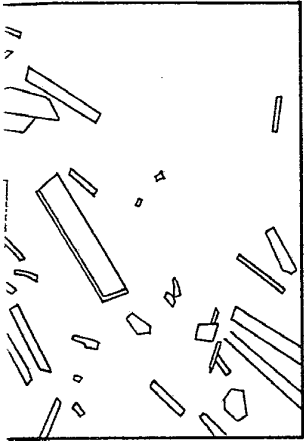
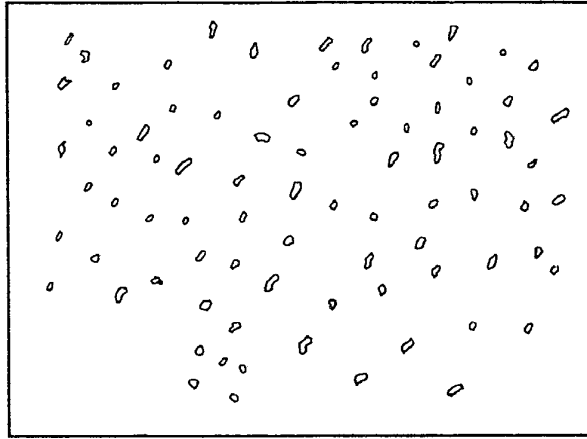


FIG. 2



ENCLOSURE

EXHIBIT

Alvarez

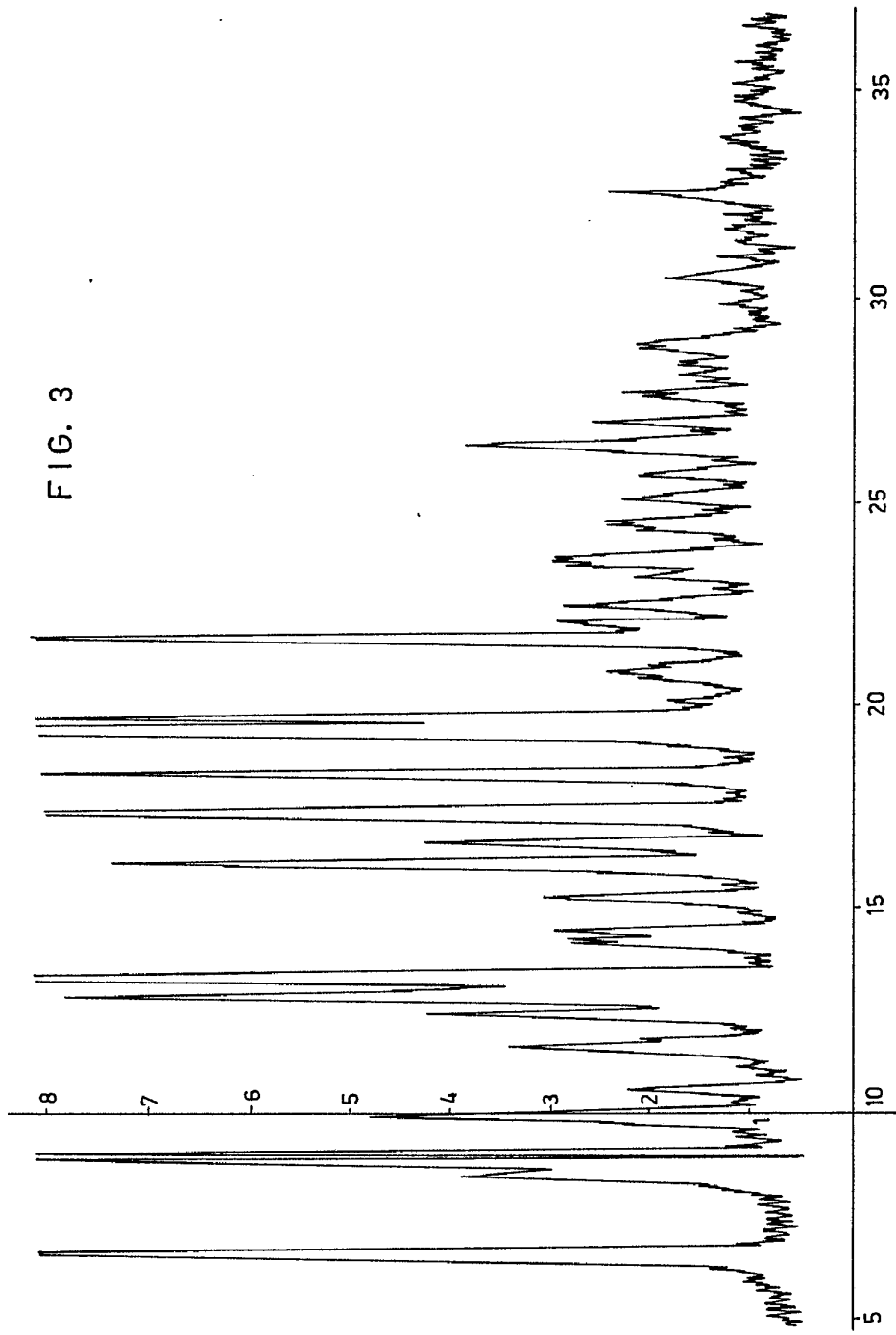
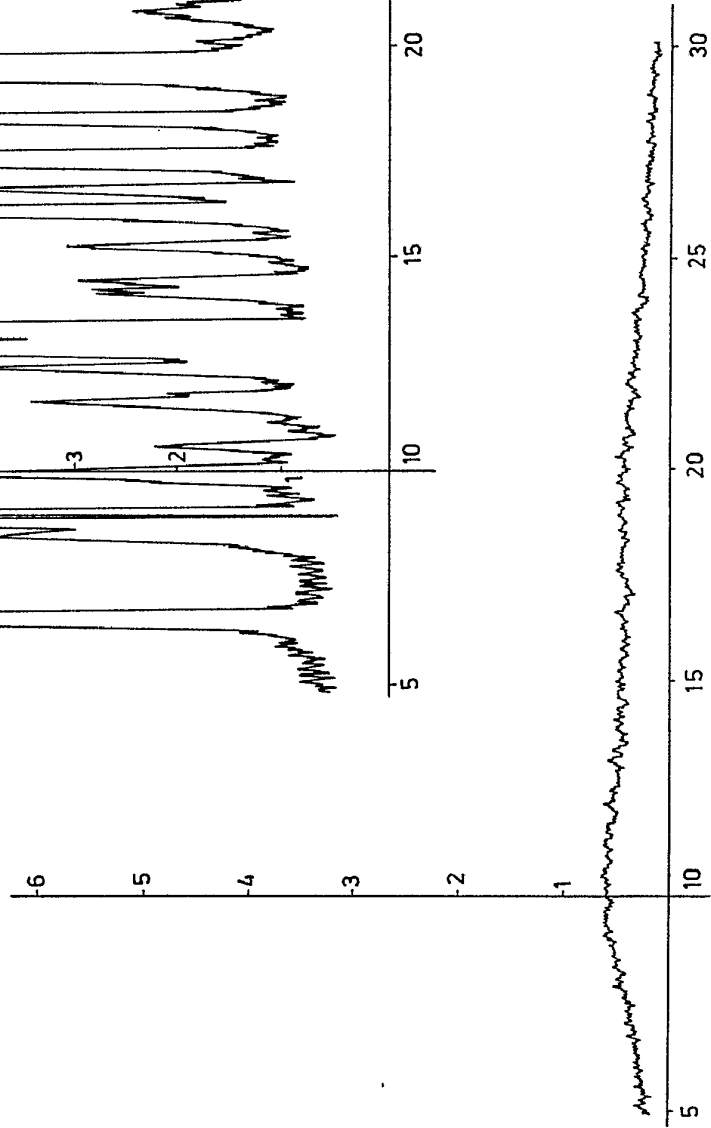


FIG. 4



MADRID - 8 10 1961
L. A. K. GOMEZ GONZALEZ

Alvarez

FIG. 4

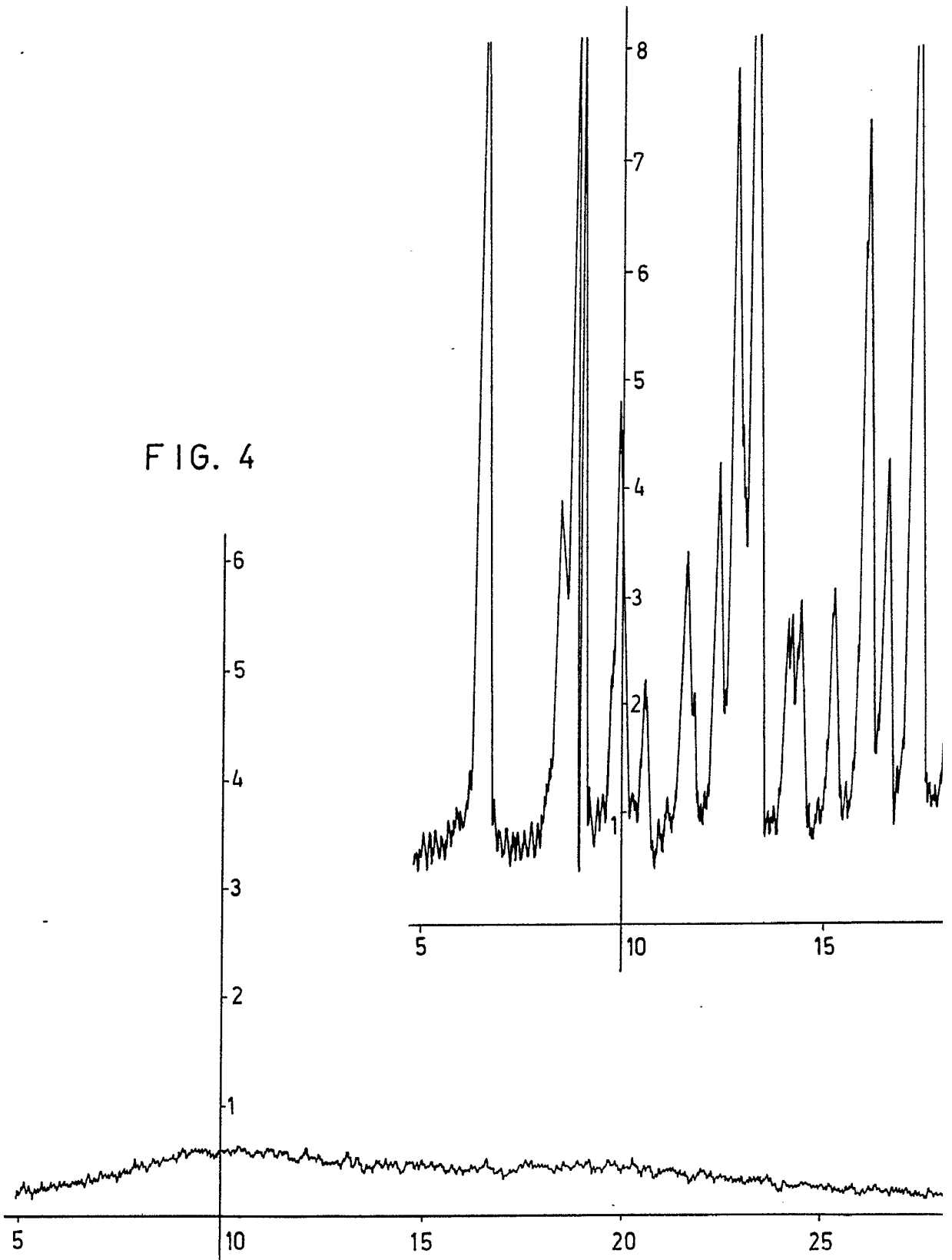
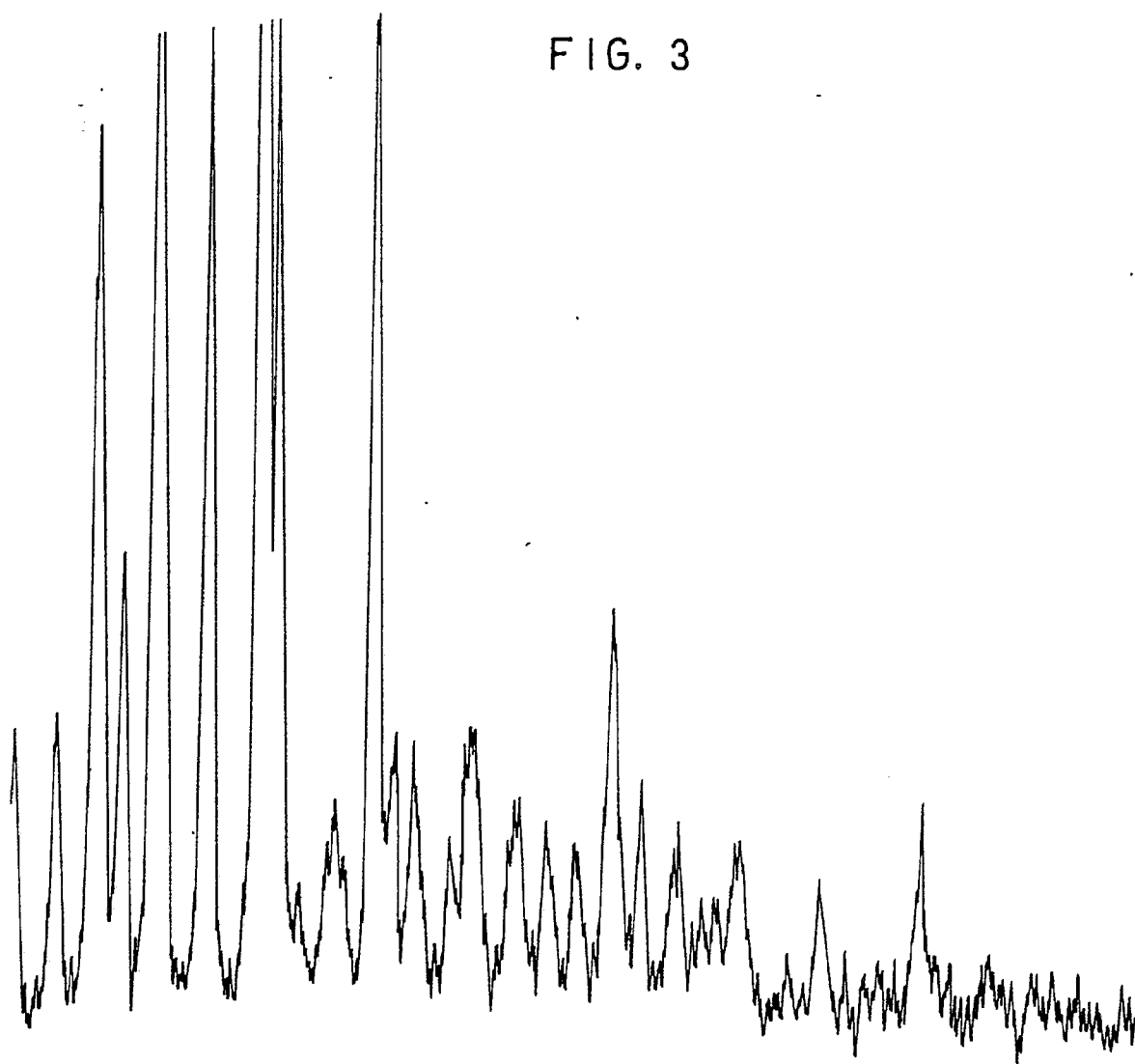


FIG. 3



15 20 25 30 35



MADRID - 8 10 1970

F. A. M. GURELL SURROK

Alvarez

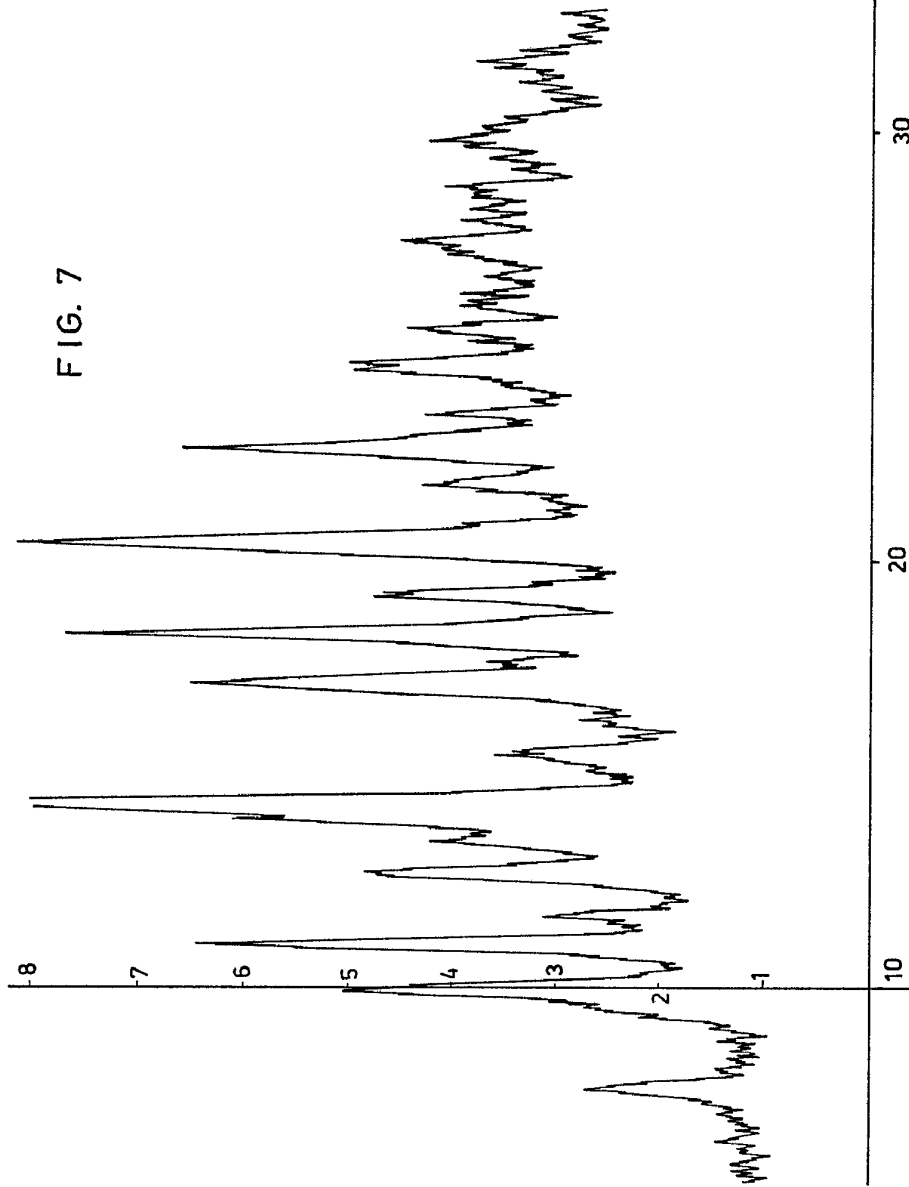
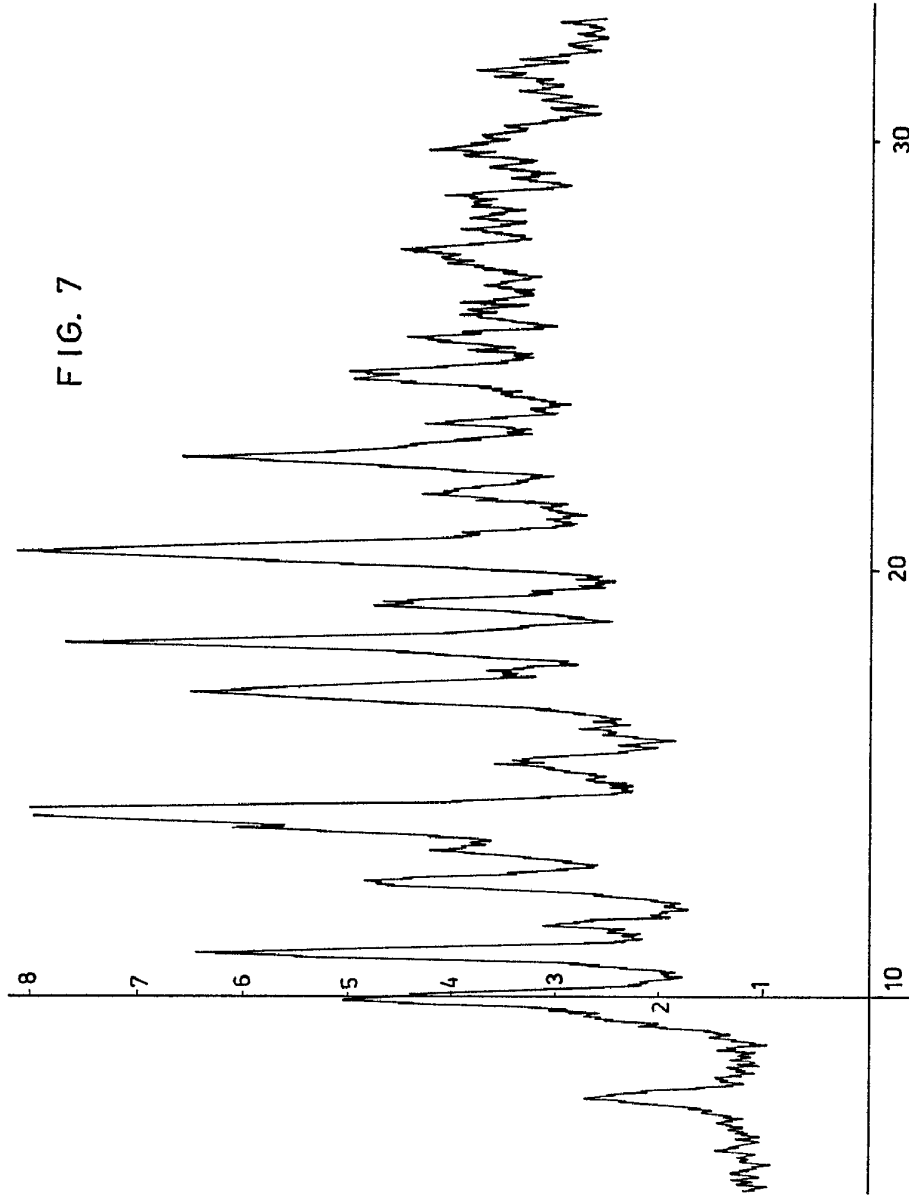


FIG. 6

FIG. 7

MADRID - 8 FEB. 1976
P.A. M. CURELL SURROL

Alexander

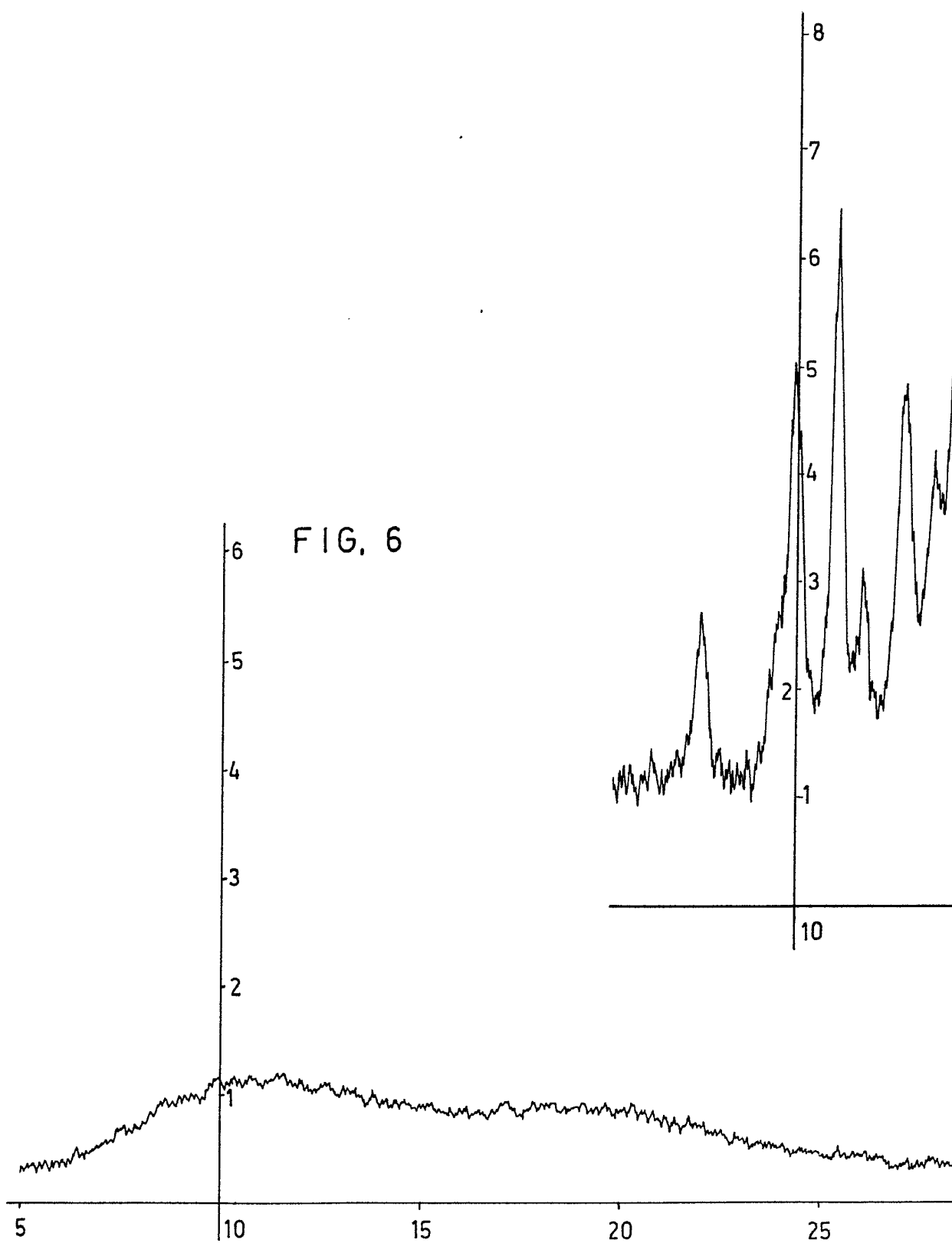
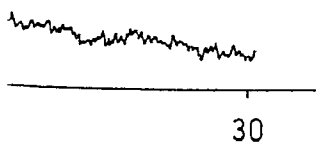
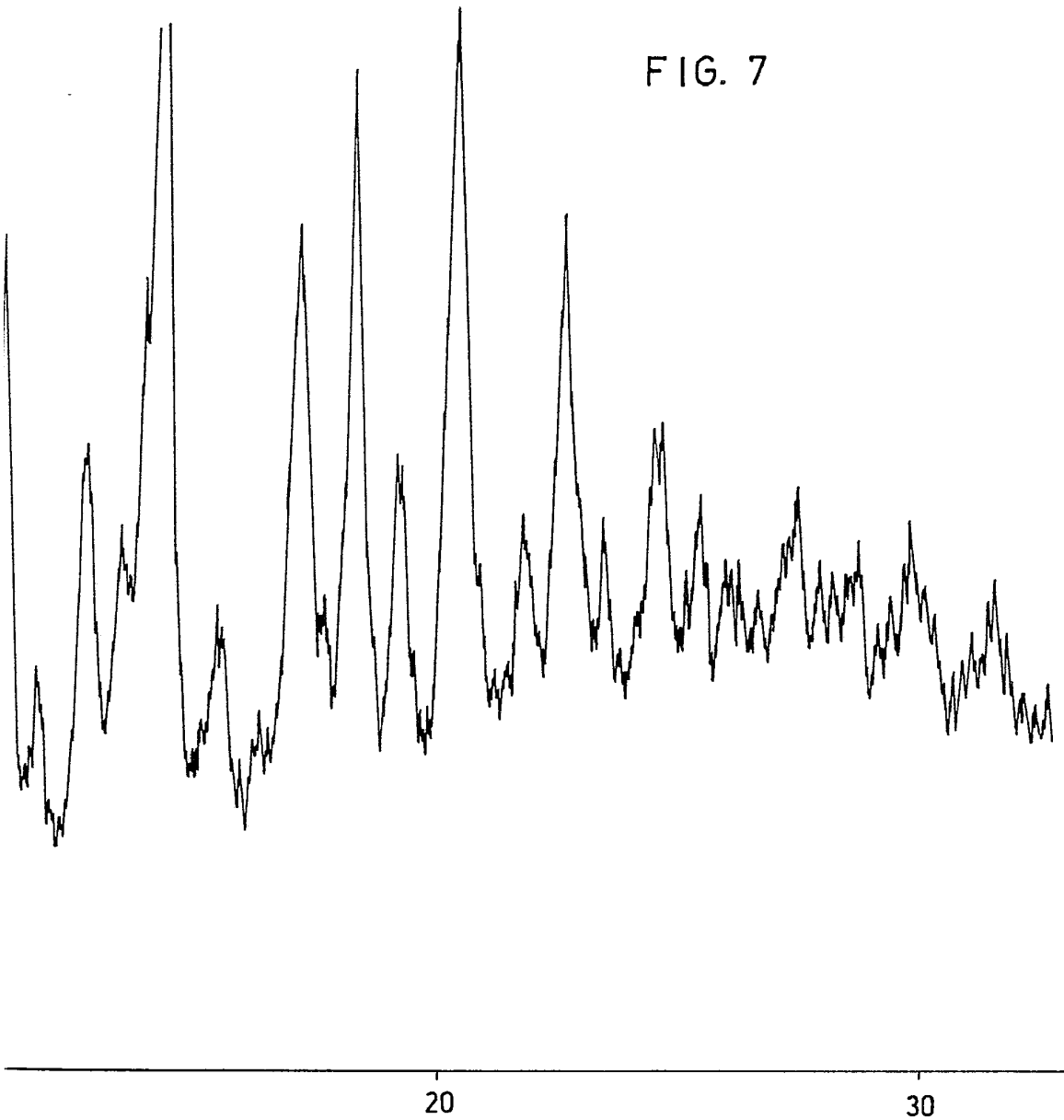


FIG. 7



MADRID - 8 ADR. 1976

F. A. M. CURELL SUÑOL

Aleventum