

I.N.-



ESPAÑA

19 ES	11 NUMERO	10 A 1
	21	
22	FECHA DE PRESENTACION	
	15-10-1976	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
625.918	28-10-1.975	Estados Unidos

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	A 61 F 9/00	

64 TITULO DE LA INVENCION

MEJORAS INTRODUCIDAS EN UN ORGANO DE INSERCIÓN OCULAR PARA TRATAR EL OJO SECO DE SECRECIÓN LACRIMAL DEFICIENTE.

71 SOLICITANTE (S)

ALZA CORPORATION

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

950 Page Mill Road, Palo Alto, California 94304,  
Estados Unidos

72 INVENTOR (ES)

John Urquhart, de nacionalidad estadounidense, el cual ha cedido sus derechos a la entidad solicitante.

73 TITULAR (ES)

El mismo solicitante

74 REPRESENTANTE

DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU

EXTRACTO DE LA DESCRIPCION

Un órgano de inserción ocular para tratar ojos secos de secreción lacrimal deficiente que instila una disolución biológicamente compatible, tal como cloruro sódico, dentro de la película lagrimal en forma continua en una cantidad proporcional regulada suficiente para inducir por ósmosis un flujo continuo de agua del fluido intersticial a la película lagrimal y por ende corrige la deficiencia acuosa. El órgano de inserción comprende la disolución confinada dentro de una matriz de polímero que libera la disolución de forma continua en una proporción de 3 a 20 micromoles de especie disuelta por hora.

PLAN GENERAL Y ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El término "ojos secos" se utiliza para definir una multitud de condiciones oftálmicas que se manifiestan en síntomas comunes que van desde una ligera irritación a molestias que producen incapacidad y ceguera provenientes de alteraciones en la función de la córnea. Estas condiciones han sido divididas por efectos causativos en dos categorías: las causadas por deficiencia acuosa, tanto congénita como adquirida, y las causadas por deficiencia de mucinas. El ojo seco de secreción lacrimal deficiente se caracteriza por una producción lacrimal acuosa insuficiente para mantener una película lagrimal estable; en tanto que el ojo con deficiencia de mucinas se caracteri-

za por una inestabilidad de la película lagrimal pese a una producción lagrimal acuosa adecuada. La presente invención se refiere al ojo seco de secreción lagrimal deficiente.

5                                    New Concepts in Ocular Xerosis, Dohlman, C.H.  
Trans. Ophthal. Soc. U.K. 91, 105-117 (1971), y Tear  
Substitutes in the Treatment of Dry Eyes, Lemp, M.A.,  
Int. Ophthal. Clin. 13, 145-153 (1973), proporcionan ex-  
celentes análisis de la terapia utilizable para tratar  
10    ojos secos de secreción lagrimal deficiente. Según infor-  
ma Lemp, el tratamiento de ojos secos de secreción lacri-  
mal deficiente se ha limitado principalmente a utilizar  
lágrimas artificiales para suplementar periódicamente la  
producción inadecuada de lágrimas normales. Se utilizaron  
15    inicialmente gotas de solución salina isotónica como lá-  
grimas artificiales, pero se comprobó que proporcionaban  
solamente un alivio de breve duración. Asimismo, han de  
ser instiladas en el orden de tres a nueve veces al día  
según la gravedad del estado del paciente. Para prolongar  
20    el alivio, se han agregado polímeros solubles en agua a  
la solución salina isotónica a fin de hacerla más viscosa.  
A este respecto, pueden obtenerse en el comercio solucio-  
nes de lágrimas artificiales que contienen metil celulosa,  
derivados de metil celulosa, etil celulosa, alcohol de po-  
25    livinilo y/o otros polímeros solubles. Sin embargo, se

tienen informes de que incluso estas soluciones más viscosas proporcionan solamente un alivio de corta duración y no permanecen en contacto con la córnea más de 15 minutos después de la instilación.

5                   Se han utilizado lentes de contacto hidrofílicas ("blandas") asociadas con lágrimas artificiales para tratar los ojos secos de secreción lacrimal deficiente. No obstante, dicho tratamiento ha sido experimental y también requiere una instilación frecuente de la solución de  
10                   lágrimas artificiales. Dohlman, supra, ha sugerido también que un suministro en forma constante de pequeñas cantidades de fluido sería más deseable que utilizar gotas de lágrimas artificiales cuando se trata de casos graves de  
15                   ojos de secreción lacrimal deficiente. Específicamente, describe un sistema que administra 1-3 ml/hr de solución al ojo sobre una base continua que comprende una pequeña bomba unida a un tubo que a su vez va acoplado a monturas de gafas y se extiende al interior de la cavidad del ojo.

Potential Use of Ocular-Insert Therapy in Dry  
20                   Eyes, Pavan-Langston, D., Int. Ophthal. Clin. 13, 231-238 (1973) trata del uso potencial de órganos de inserción oculares para tratar ojos secos. Concluye que los órganos de inserción oculares no son buenos candidatos para tratar ojos secos de secreción lacrimal deficiente,  
25                   pero que podrían utilizarse para tratar ojos secos con

deficiencia de mucinas.

ENUNCIADO DE LA INVENCION

5 La invención es un órgano de inserción ocular  
para tratar ojos secos de secreción lacrimal deficiente  
que comprende un agente terapéutico confinado dentro de  
un cuerpo de polímero que está clasificado según el ta-  
maño y conformado para ser introducido y retenido en el  
fondo de la cavidad ocular y que cuando se sitúa en el  
ojo libera el agente terapéutico en forma continua du-  
10 rante un periodo de tiempo prolongado y en una cantidad  
proporcional regulada, caracterizado por el hecho de que  
el agente terapéutico es una disolución biológicamente  
compatible y la cantidad proporcional es suficiente para  
inducir un flujo acuoso endógeno significativo a la pe-  
15 lícula lagrimal.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Pueden utilizarse en la invención órganos de  
inserción de diversa estructura y funcionamiento para  
administrar una disolución a la película lagrimal. Estos  
20 órganos de inserción poseen las características comunes  
de que todos comprenden la disolución confinada dentro de  
un cuerpo de polímero, y todos están clasificados según  
el tamaño y conformados para ser introducidos y retenidos  
cómodamente en el interior del fondo de la cavidad ocular.  
25 Según la disolución particular que haya de ser administra-

da, el órgano de inserción puede ser accionado bien por un mecanismo de difusión o por un mecanismo de ósmosis. Los órganos de inserción que son accionados por un mecanismo de ósmosis pueden ser adaptaciones de los eyectores de distribución accionados osmóticamente que se describen en las patentes de propiedad común de EE.UU. núm. 3,845.770 y belgas núms. 778.005 y 814.123. Los órganos de inserción fabricados de conformidad con la patente belga núm. 778.005 comprenden la disolución formulada como un fluido administrable, como un gel o una pasta, en uno de los eyectores de distribución por ósmosis descritos en la patente. Los órganos de inserción fabricados de conformidad con la patente de EE.UU. núm. 3,845.770 comprenden la disolución confinada dentro de una pared polimérica de permeabilidad al agua controlada que posee uno o varios orificios de tamaño específico incorporados. Y los órganos de inserción del tipo descrito en la patente belga núm. 814.123 comprenden depósitos continuos de la disolución dispersos en una matriz de polímero descrita en la patente.

Las disoluciones que son capaces de ser difundidas a través de membranas de polímero, como ciertas disoluciones no iónicas, pueden ser administradas ya sea a partir de eyectores de distribución de tipo depósito o de tipo dispersión monolítica, tales como los que se des-

criben en la patente de EE.UU. núm. 3,618.604. En todos los casos, la estructura y composición del órgano de inserción debe ser tal que administre continuamente la disolución en una cantidad proporcional que facilite la  
5 terapia del ojo seco de secreción lacrimal deficiente.

Las disoluciones que se administran a partir de los órganos de inserción descritos anteriormente de conformidad con el método de la invención son las que  
10 (a) son capaces de producir un flujo osmótico suficiente de agua del fluido intersticial a la película lagrimal para facilitar la terapia deseada, y (b) son biológicamente compatibles con el ojo en el sentido de que no son inherentemente perjudiciales o esencialmente irritantes para el mismo a las dosis en las cuales son administra-  
15 das, y no poseen ningún efecto farmacológico o fisiológico tópico o sistemático a las dosis en las cuales son administradas, que no sean los de inducir un flujo acuoso de conformidad con la invención. La facultad de la disolución de inducir dicho flujo dependerá de su solubili-  
20 dad en la película lagrimal, de su estructura iónica, y de la cantidad proporcional en la cual la disolución sea absorbida o de otro modo transportada por los tejidos oculares y/o tejido circundante. La movilidad (capacidad de ser transportada desde la película lagrimal) de la  
25 disolución puede expresarse en términos de su coeficien-

te de reflexión osmótica, siendo el coeficiente la unidad si no existe ninguna movilidad de la disolución y cero si la movilidad de la disolución es igual a la del disolvente. La disolución debe poseer una solubilidad de la película lagrimal de al menos 1% en peso y no ser rápidamente absorbida o de otro modo transportada por o a través del tejido ocular y/o tejido circundante. Con preferencia, el coeficiente de reflexión osmótica es superior a aproximadamente 0,7. Asimismo, la cantidad de disolución necesaria para facilitar la terapia depende del peso molecular de la solución, ya que la presión osmótica se basa en la concentración molar de la disolución de la película lagrimal. En razón de lo expuesto, se prefieren disoluciones de peso molecular relativamente bajo, o sea inferior a 500 aproximadamente. Los ejemplos de disoluciones que pueden utilizarse son: sales inorgánicas, en particular sales de metales alcalinos o de metales alcalino térreos, tales como cloruro sódico, sulfato magnésico, cloruro magnésico, sulfato potásico, carbonato sódico, sulfato sódico, bicarbonato cálcico, sulfato cálcico, y fosfato de ácido potásico; sales orgánicas, en particular las sales de metal alcalino o de metal alcalino térreo de ácidos grasos, tales como lactato cálcico, succinato magnésico y succinato sódico; y azúcares tales como lactosa, fructosa, dextrosa, sacarosa y

manita. Pueden usarse si se desea mezclas de tales disoluciones. La cantidad de disolución en el órgano de inserción estará limitada por el tamaño máximo de este último. Dentro de esta limitación, también dependerá de la duración terapéutica deseada del órgano de inserción y de los factores tratados anteriormente. Los órganos de inserción contendrán por lo común suficiente disolución para facilitar la terapia durante al menos una hora y normalmente durante 1 hora a 4 días aproximadamente. Para tales periodos de terapia, los órganos de inserción contendrán entre aproximadamente 2 y 75 mg de disolución.

Los polímeros que pueden utilizarse para fabricar los órganos de inserción oculares se describen en las citadas patentes de EE.UU. y Bélgica. En dichas patentes se describen asimismo las técnicas para fabricar los órganos de inserción. Además del polímero y de la disolución, los órganos de inserción pueden incluir otros materiales tales como antioxidantes, pigmentos, agentes activos en superficie, plastificantes, y similares.

La terapia de ojos secos realizada mediante el uso de la invención se consigue suplementando el contenido acuoso de la película lagrimal con agua embebida a partir del fluido intersticial del tejido circundante, como la conjuntiva. Esta absorción se produce en razón del efecto de la adición continua de disolución a la pe-

lícula lagrimal sobre el equilibrio osmótico entre los  
dos lados de las membranas mucosas que constituyen las  
conjuntivas palpebral y bulbar y la tendencia para man-  
tener el equilibrio osmótico entre ambos lados de dichas  
5 membranas. La pérdida implícita de agua a partir del  
fluido intersticial será compensada por el cambio de  
agua de los vasos capilares subyacentes al fluido in-  
tersticial. En la mayoría de los casos la terapia se  
conseguirá aumentando la producción lacrimal acuosa al  
10 menos en un 50% aproximadamente, con preferencia 100%  
a 300%, por encima de la normal. Aumentos mayores que  
éstos pueden ser terapéuticos pero pueden dar como re-  
sultado que la mayor producción lacrimal se salga de los  
ojos. Asimismo, la cantidad de disolución agregada a la  
15 película lagrimal para lograr dichos mayores aumentos  
puede producir una irritación intolerable del ojo. En  
teoría, la adición de aproximadamente 0,3 mol de espe-  
cie disuelta inducirá el flujo de aproximadamente un li-  
tro de agua. (La expresión "especie disuelta" aquí uti-  
20 lizada significa las porciones moleculares o iónicas que  
existen cuando se disuelve la disolución. Para disolucio-  
nes iónicas, las especies disueltas son los iones diso-  
ciados que existen después de disolverse la disolución.  
Por ejemplo, en el caso de cloruro sódico, la disolución  
25 de un mol de cloruro sódico creará dos moles de especie

disuelta, o sea un mol de ión de sodio y un mol de ión de cloruro. Para disoluciones no iónicas, la especie disuelta será las moléculas no disociadas de disolución.) Esto puede correlacionarse con el volumen lacrimal para determinar la cantidad proporcional aproximada en la cual debe agregarse la disolución al flujo lacrimal a fin de aumentar la producción de lágrimas a un nivel terapéutico. Debe comprenderse por supuesto que el flujo real de agua inducido por la disolución puede desviarse del flujo teórico en razón del lagrimeo indirecto causado por la presencia de un cuerpo extraño (el órgano de inserción y la disolución) en el ojo y por la movilidad de la disolución. El lagrimeo indirecto aumentará el flujo y la movilidad de la disolución lo disminuirá. En la mayoría de los casos, dosis de disolución de aproximadamente 3 a 20 micromoles de especie disuelta por hora serán terapéuticas. Para la disolución preferida, cloruro sódico, esto equivale a aproximadamente 100 a aproximadamente 600  $\mu$ /hr. Con preferencia, la cantidad proporcional de instilación de disolución es sensiblemente constante.

#### EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos ilustran los órganos de inserción de la invención. No se pretende que estos ejemplos limiten en modo alguno la invención. Las proporciones son en peso a menos que se indique en otro sentido.

Ejemplo 1

Preparación de órganos de inserción

Las adaptaciones de los órganos de inserción que se describen en la patente belga núm. 814.123 fueron preparadas como sigue: se efectuó una mezcla de 64% de copolímero etileno-acetato de vinilo (40% acetato de vinilo vendido bajo la designación comercial ELVAX 40), 1% agente activo en superficie no iónico (vendido bajo la designación comercial TWEEN 20), y 35% NaCl (G95-TCP de Diamond Crystal Salt Co., 95% < 40 micras) sobre los rodillos de un pequeño molino de caucho. A continuación se prensó la mezcla a 57°C por fusión, a una presión de 13.600 kg durante 5 minutos, formándose una lámina de aproximadamente 330 micras de grueso. Se cortaron de la película órganos de inserción de distintos tamaño y forma. Dichos órganos de inserción fueron lavados en agua a temperatura ambiente durante 3 horas.

Determinación de la cantidad proporcional de salida de NaCl in vitro

Se suspendieron muestras representativas de los órganos de inserción en un volumen conocido de glicerina isotónica (2,6% en peso) en solución a 37°C y se les imprimió un movimiento alternativo en sentido vertical. La concentración en NaCl de la solución fué medida periódicamente por conductancia específica y espectro-

fotometría de absorción atómica. A partir de dichas medidas fueron calculadas las cantidades proporcionales de salida promediadas de NaCl.

Prueba de flujo lacrimal in vivo

5                   Se utilizaron conejos blancos de Nueva Zelanda, de 2-3 kg, a los cuales les fueron suprimidas las lágrimas y bloqueada la glándula de Harder. Se introdujo un catéter de calibre 13, de 4 cm, lleno de solución salina a través de una incisión practicada en la mejilla y en el  
10 interior de la cavidad lacrimal de cada conejo. Un electrodo fué embebido en el párpado para estimular el parpadeo cada 5 segundos. El flujo lacrimal básico fué medido pesando el fluido que escurría del catéter durante 0-30 minutos. Tras los 30 minutos iniciales, se colocó un órgano de inserción en el ojo y se midió el flujo lacrimal durante  
15 posteriores periodos de 20 minutos -cuatro- como anteriormente. A partir de estas cuatro mediciones se calculó un aumento de flujo medio (el aumento sobre el flujo básico).

20                   En la Tabla 1 que sigue se ofrecen detalles de los tamaños y formas de los órganos de inserción, sus cantidades proporcionales de salida in vitro, y los resultados de las pruebas de flujo lacrimal.

25

Inserción	Area superficial (cm <sup>2</sup> )	Cantidad proporcional de salida de NaCl in vitro (µg/hr)	Conejo #	Flujo lacrimal crimal básico (mcl/min)	Flujo lacrimal medio (mcl/min). Incremento durante el suministro continuo de NaCl a partir de inserción
Semi-lunada	0,5	250	1	38	16
Semi-lunada	0,5	250	2	33	20
Semi-lunada	0,5	250	3	44	36
Semi-lunada	0,5	250	4	34	26
Semi-lunada	0,5	250	5	60	69
Semi-lunada	0,5	250	6	11	65
Semi-lunada	0,5	250	7	13	27
Semi-lunada	0,5	250	8	27	44
Semi-lunada	0,5	250	9	32	42
			Prom.	33	38
Lunada	1,0	500	10	12	41
Lunada	1,0	500	11	34	86
Lunada	1,0	500	12	19	50
			13	68	27
			Prom.	33	54
Elipse	1,25	630	14	40	38
Elipse	1,25	630	15	26	26
Elipse	1,25	630	16	8	54
Elipse	1,25	630	17	23	48
Elipse	1,25	630	18	73	85
Elipse	1,25	630	19	20	61
Elipse	1,25	630	20	38	50
Elipse	1,25	630	21	17	21
Elipse	1,25	630	22	13	55
Elipse	1,25	630	23	21	44
Elipse	1,25	630	24	11	70
			Prom.	26	56

1

5

10

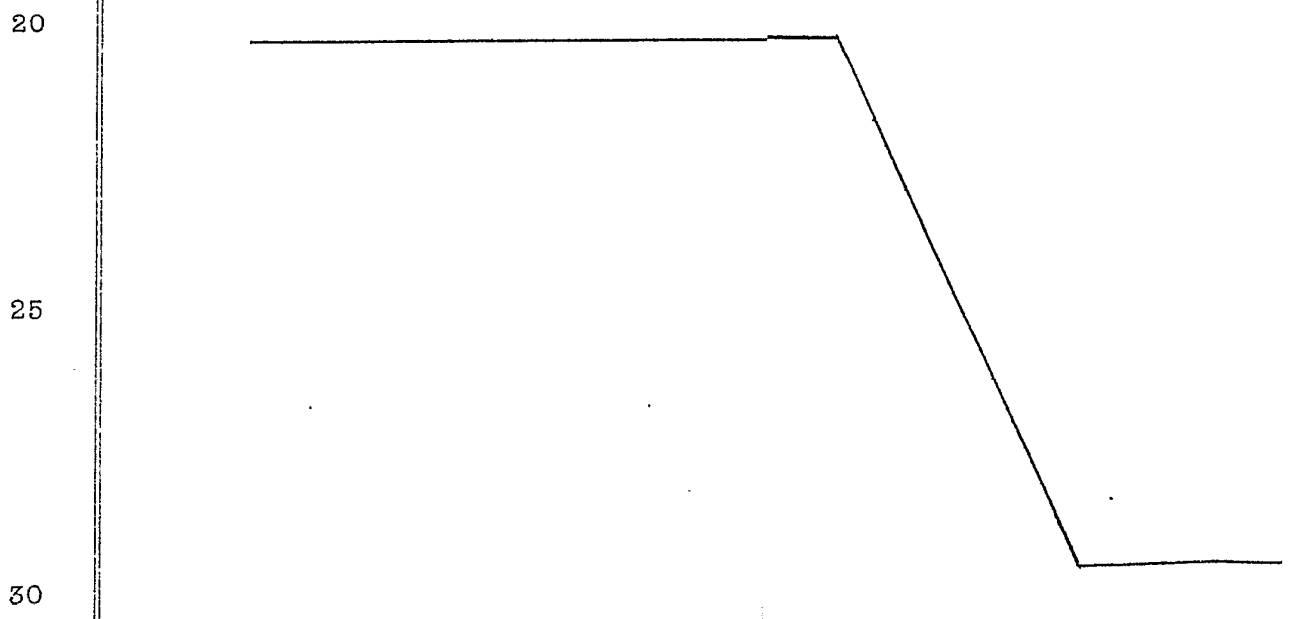
15

20

25

30

1	Inserción		Cantidad pro- porcional de salida de NaCl in vitro (ng/hr)	Conejo #	Flujo la- crimal básico (mcl/min)	Flu: cren tinu
	Forma	Area super- ficial (cm <sup>2</sup> )				
	Semi-lunada	0,5	250	1	38	
	Semi-lunada	0,5	250	2	33	
5	Semi-lunada	0,5	250	3	44	
	Semi-lunada	0,5	250	4	34	
	Semi lunada	0,5	250	5	60	
	Semi-lunada	0,5	250	6	11	
	Semi-lunada	0,5	250	7	13	
	Semi-lunada	0,5	250	8	27	
	Semi-lunada	0,5	250	9	<u>33</u>	
					Prom. <u>33</u>	
	Lunada	1,0	500	10	12	
10	Lunada	1,0	500	11	34	
	Lunada	1,0	500	12	19	
	Lunada	1,0	500	13	<u>68</u>	
					Prom. <u>33</u>	
	Elipse	1,25	630	14	40	
	Elipse	1,25	630	15	26	
	Elipse	1,25	630	16	8	
	Elipse	1,25	630	17	23	
	Elipse	1,25	630	18	73	
15	Elipse	1,25	630	19	20	
	Elipse	1,25	630	20	38	
	Elipse	1,25	630	21	17	
	Elipse	1,25	630	22	13	
	Elipse	1,25	630	23	21	
	Elipse	1,25	630	24	<u>11</u>	
					Prom. <u>26</u>	



Flujo lac-  
rimal  
básico  
(mcl/min)

Flujo lacrimal medio (mcl/min). In-  
cremento durante el suministro con-  
tinuo de NaCl a partir de inserción

		38	16
		33	20
		44	36
		34	26
		60	69
		11	65
		13	27
		27	44
		33	42
om.	Prom.	33	38
		12	41
		34	86
		19	50
om.	Prom.	33	37
		68	54
		40	38
		26	56
		8	54
		23	48
		73	86
		20	61
		38	50
		17	51
		13	55
		21	44
om.	Prom.	26	70
			56

Los datos de la Tabla 1 muestran que puede aumentarse la producción lacrimal acuosa de modo significativo utilizando los órganos de inserción de la invención. A este respecto, el promedio de aumentos de flujo lacrimal sobre el flujo lacrimal básico efectuados por los órganos de inserción de 250, 500, y 630  $\mu\text{g/hr}$  fueron 115%, 164%, y 215%, respectivamente.

#### Ejemplo 2

##### Preparación de órganos de inserción

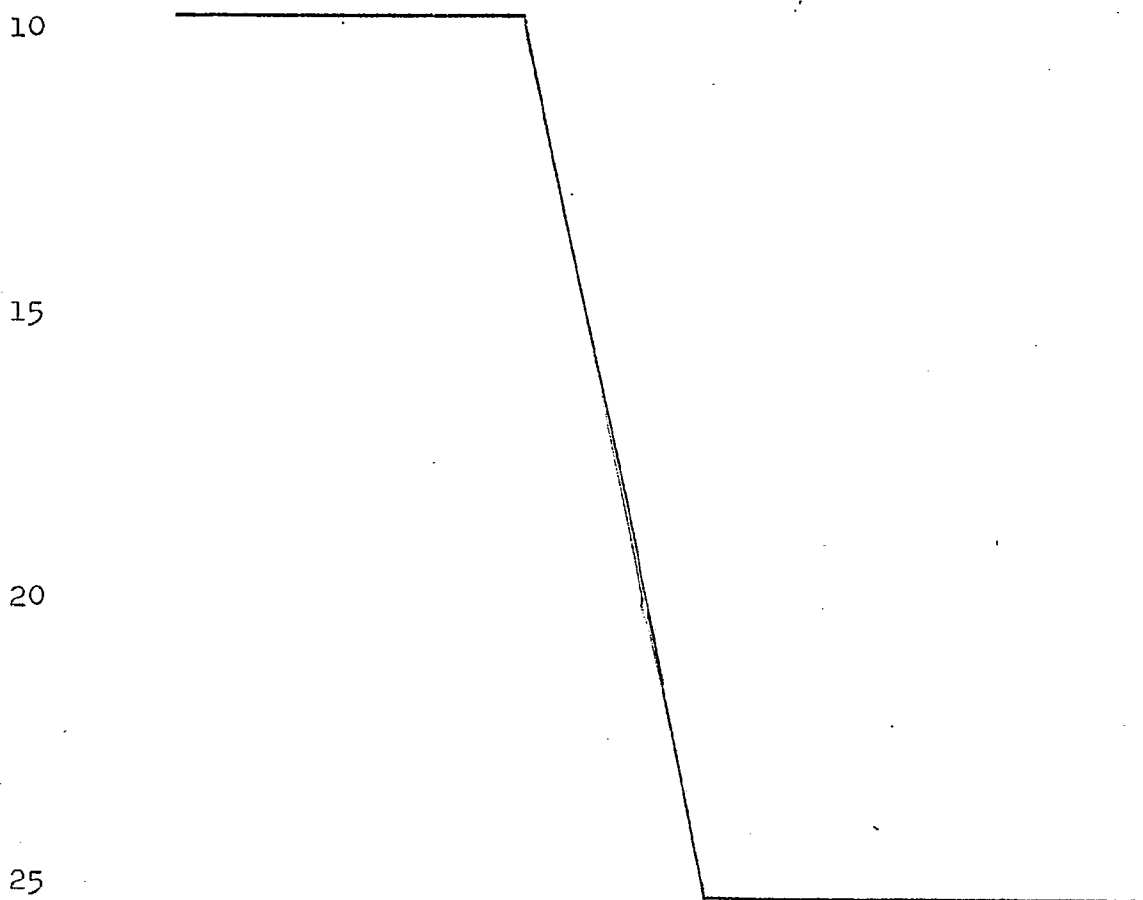
10 Se prepararon adaptaciones de los órganos de inserción descritos en la patente de EE.UU. No. 3,845.770 como sigue: se mezclaron 90 g de cloruro sódico con una solución de 10 g de copolímero etileno-acetato de vinilo (40% en peso de acetato de vinilo, vendido bajo la designación comercial Elvax 40) en 90 g de cloruro de metileno y se dejó secar la mezcla durante aproximadamente un día. Luego se trituró la mezcla seca y se formó una lámina de 0,8 mm de grueso. Se cortaron a partir de la lámina unidades elípticas de 13,5 x 5,8 mm.

15 20 Las unidades citadas anteriormente fueron revestidas con una capa de 70 micras de grueso de butirato acetato de celulosa (17% en peso butirilo) en un aparato de revestimiento Wurster y se perforó un solo orificio de 175 micras de diámetro a través de la capa de revestimiento de cada unidad usando un laser  $\text{CO}_2$ .

25

Determinación de la cantidad proporcional de salida de NaCl in vitro

Se efectuaron determinaciones por el procedimiento del Ejemplo 1. Tras aproximadamente 1-1/2 hr la cantidad proporcional de salida media alcanzó aproximadamente 950  $\mu\text{g/hr}$ . Permaneció esencialmente constante a dicho nivel por aproximadamente las próximas 46 hr y después comenzó a disminuir lentamente.



En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes

REIVINDICACIONES

5  
10  
15  
1. Mejoras introducidas en un órgano de inserción ocular para tratar el ojo seco de secreción lacrimal deficiente, comprendiendo dicho órgano de inserción un agente terapéutico confinado dentro de un cuerpo de polímero - de tamaño y forma idóneos para ser introducido y retenido en el fondo de la cavidad ocular y que cuando se coloca en el ojo libera el agente terapéutico en forma continua durante un período de tiempo prolongado y en una cantidad proporcional controlada, caracterizadas dichas mejoras por el hecho de que el agente terapéutico es una disolución biológicamente compatible, y la cantidad proporcional es suficiente para inducir un flujo acuoso endógeno significativo a la película lagrimal.

20  
2. Mejoras según la reivindicación, 1, caracterizadas además por el hecho de que la cantidad total de disolución contenida en el órgano de inserción es suficiente - para liberar dicha disolución en dicha cantidad proporcional controlada durante aproximadamente 1 hr a aproximadamente 4 días..

25  
3. Mejoras según la reivindicación 2, caracterizadas además por el hecho de que la cantidad total de disolución contenida en el órgano de inserción es de 2 a 75 mg.

4. Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas además por el hecho de que dicha cantidad proporcional controlada se halla comprendida en los límites de aproximadamente 3 a aproximadamente 20 micromoles de especie disuelta por hora.

5. Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas además por el hecho de que la disolución tiene una solubilidad de película lacrimonal de al menos 1% en peso y no es rápidamente absorbida o transportada por o a través del tejido ocular y/o el tejido que rodea el ojo.

6. Mejoras según la reivindicación 5, caracterizadas además por el hecho de que el coeficiente de reflexión osmótica de la disolución es superior a aproximadamente 0,7.

7. Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas además por el hecho de que la disolución posee un peso molecular inferior a 500 y es una sal inorgánica de un metal alcalino o de un metal alcalino térreo, una sal de metal alcalino o de metal alcalino térreo de un ácido graso, o un azúcar.

8. Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas además por el hecho de que la disolución es NaCl.

9. Mejoras según la reivindicación 2, caracterizadas además por el hecho de que dicha cantidad pro-

porcional controlada es de 100 a 600 µg/hr.

5

10. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita: MEJORAS INTRODUCIDAS EN UN ORGANO DE INSERCIÓN OCULAR PARA TRATAR EL OJO SECO DE SECRECIÓN LACRIMAL DEFICIENTE.

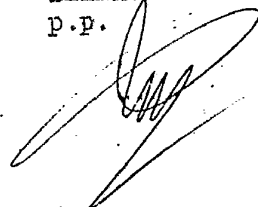
Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de diecinueve páginas mecanografiadas.

10

Madrid, 15 de Octubre de 1.976.

BERNARDO UNGRIA

P.P.



15

20

25