



(10) ES	(11) NUMERO 456.232	(10) A I
(12)	(12) FECHA DE PRESENTACION 24-2-77	

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO 660.873	(32) FECHA 24 de Febrero 1.976	(33) PAIS EE.UU. de A.
---	-----------------------------------	---------------------------

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL A61M	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	--	--

(64) TITULO DE LA INVENCION

"PERFECCIONAMIENTOS EN APARATOS PARA INTRODUCIR UN VOLUMEN PRE-
DETERMINADO DE SOLUCION ENZIMATICA EN EL CRISTALINO DEL OJO".

(71) SOLICITANTE (ES)

NOVO LABORATORIES, INC., entidad norteamericana

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

59, Danbury Road, Wilton, Conn. 06897, EE.UU. de A.

(72) INVENTOR (ES)

JOSEPH SPINA JR, MICHAEL KENT WEIBEL.

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

D. JAIME GOMEZ ACEBO Y MODET

Este invento se refiere a un aparato para introducir un volúmen predeterminado de solución enzimática en el cristalino del ojo.

5 El cristalino es una estructura a modo de disco encapsulado ópticamente transparente que está suspendida dentro del ojo, por detrás del iris y por delante del vítreo. Su-
ministra parte del poder de refracción óptica del ojo. El cris-
talino se vuelve cataratoso cuando sus regiones nuclear y/o cor-
tical y/o subcapsular se vuelven opadas, bloqueando de este modo
10 el trayecto de la luz que penetra en el ojo y produciendo por lo tanto una visión disminuida. Una catarata es simplemente un cris-
talino que se ha vuelto nebuloso.

En términos generales existen dos tipos de
15 cataratas: congénital y senil. Las cataratas congénitales, apro-
ximadamente del 1% en todos los casos, se encuentran en personas
en edades inferiores a los 25 años y son característicamente en
esencia blandas. Las cataratas seniles, aproximadamente el 99%
en todos los casos, se encuentran en personas ancianas y carac-
terísticamente son en esencia duras.

20 La técnica intracapsular de la cirugía de ca-
taratas desarrollada en los años 1930 exige realizar una gran in-
cisión, 25 mm, en un arco de aproximadamente 180° alrededor de
la cornea para una penetración en la cámara anterior del ojo.
Después de romper los ligamentos supletorios que suspenden el
25 cristalino dentro del ojo, el cristalino se extrae por medios
mecánicos, por ejemplo mediante forces o por succión. La ex-
tracción del cristalino se puede facilitar mediante el empleo de
alfa-quimotrisina para disolver los ligamentos que unen el cris-
talino al cuerpo filiar (las zónulas).

Otro método de cirugía practicado actualmente es aplicable solamente a cataratas congenitales. Si la catarata es extraordinariamente blanca y líquida, el cirujano llega a la cámara anterior del ojo a través de una pequeña incisión, rompe entonces la cápsula del cristalino y aspira su contenido empleando una aguja fina y una jeringuilla normal. Si el contenido del cristalino es algo duro para poder ser aspirado de esta manera, el cirujano hace varias incisiones en la cápsula anterior y permite que el humor acuoso de la cámara anterior apague y reblandezca la catarata. Después de varios días, el cristalino se vuelve suficientemente blando para poder emplear la técnica de aspiración mencionada. Este procedimiento sirve solamente para cataratas congenitales blandas y no es eficaz para cataratas seniles duras. Asimismo, el cirujano no puede cortar abriendo una catarata senil y espera entonces (un largo periodo) para que las encimas naturales actúen, puesto que el ojo se inflama gravemente muy pronto debido a la reacción de la materia del cristalino con las áreas bascularizadas del ojo.

Se ha descubierto ahora que las cataratas seniles se pueden tratar introduciendo en un cristalino cataratoso una solución de una enzima de digestión del cristalino hexógena disuelta en un vehículo líquido para reblandecer el cristalino suficientemente para permitir su extracción empleando técnicas de aspiración de irrigación.

El objeto de este invento es proporcionar un aparato para introducir dicha solución enzimática en el cristalino del ojo y cerrar el orificio formado para bloquear la salida de la solución enzimática del cristalino.

La invención proporciona un aparato que se

caracteriza porque comprende:

- (a) un distribuidor de líquido conectable a un depósito de solución enzimática;
- (b) una fuente de gas;
- (c) una válvula de orificios múltiples que comprende por lo menos cuatro orificios; y
- (d) una cánula;

Conectándose el distribuidor de líquido, fuente de gas y cánula cada uno, o un orificio diferente de la válvula, siendo el cuarto orificio de la válvula un orificio de escape; teniendo dicha válvula dos canales reversibles conectables a dichos orificios, dos a dos, conectándose el orificio de la fuente gaseosa al orificio de escape y conectándose el orificio del distribuidor de líquido al orificio de la cánula; ajustándose el volumen combinado en el interior de la cánula y el orificio de la válvula conectado a la cánula para que corresponda a un solo volumen de dosificación de solución enzimática que se desea introducir en el cristalino, siendo el volumen de cada canal de la válvula mayor que el volumen de dosis única de solución enzimática que se desea introducir. Cuando se utiliza el aparato del invento, el distribuidor de líquido se activa para pasar solución enzimática desde el depósito a través de un canal de la válvula al interior de la cánula. Simultáneamente se hace pasar gas desde la fuente de gas a través del segundo canal de la válvula al orificio de escape. Entonces se invierte la válvula para interponer el segundo canal que contiene gas en línea entre el distribuidor de líquido y la cánula. El gas confinado en dicho segundo canal se convierte entonces en un separador gaseoso que limita el flujo continuo de solución enzimática del canal al volumen que ya se encuentra a la salida del separador gaseoso. Según

se ha mencionado anteriormente, este volúmen se ajusta para que corresponda al volúmen de solución enzimática que se desea introducir en el cristalino.

5 De este modo, la inyección de dicho volúmen de solución enzimática en el cristalino va seguida de inyección de una burbuja gaseosa en la trayectoria de la cánula cuando la cánula se retira de la lente y se saca del ojo.

10 Durante esta operación, el canal, que contiene gas inicialmente, puede llenarse de solución enzimática, de modo que el aparato quede dispuesto para un nuevo ciclo de operación cuando el gas se ha expulsado de la cánula.

15 Como el volúmen de cada canal es mayor que el volúmen de solución enzimática que se ha de introducir, habrá gas suficiente para la burbuja gaseosa deseada a pesar de la compresión que tiene lugar cuando el separador gaseoso se fuerza a través de la cánula al interior del cristalino. Además, habrá suficiente gas para fines de separación o espaciamento, de modo que pueda evitarse la introducción de exceso de solución enzimática en el cristalino después de la deposición de la burbuja gaseosa en la trayectoria de la cánula.

20 Si ocurriera un contratiempo durante la introducción de la solución enzimática, v.g., rotura de la cápsula posterior, el distribuidor de líquido se puede conectar con una fuente de inhibidor de enzimas y dicho inhibidor se puede enviar a través de la cánula a la parte afectada del ojo.

25 Para comprender mejor este invento, tómesese como referencia el dibujo adjunto, en el que:

La Fig. 1, ilustra esquemáticamente una cánula

insertada en el cristalino de un ojo.

La Fig. 2 es una vista tomada a lo largo de la línea de corte transversal 2-2 de la Fig. 1.

La Fig. 3 es una vista en sección transversal, esquemática, a mayor escala, de la cápsula del cristalino humano y su contenido; y

La Fig. 4 es una ilustración esquemática de una modalidad preferible de aparato del invento para suministrar solución enzimática y después una burbuja gaseosa al cristalino.

Refiriendonos ahora a la Fig. 3, se verá la forma en que el cristalino 10 se divide en una cápsula 12, epitelio 14 y sustancia del cristalino 16 que consiste en fibra del cristalino. La sustancia del cristalino se puede describir además compuesta por la corteza 18, cuya corteza es una capa de fibras superficiales jóvenes blandas que quedan directamente por detrás de la cápsula 12, y el núcleo cuyo núcleo 20 consiste en las células duras muy apretadas en el centro del cristalino. Extendiéndose al interior del cristalino 10 en sus lados se encuentran las células 12, las zónulas son ligamento suspensorios que retienen el cristalino en el interior del ojo.

Cualquier materia exógena introducida en el cristalino se puede dividir físicamente en compartimientos dentro de la sustancia del cristalino 16 por la cápsula del cristalino 12, en el supuesto que la materia no actúe destruyendo o rompiendo la cápsula del cristalino. Si el orificio practicado para la introducción de la materia se cierra herméticamente, se puede hacer que dicha materia permanezca dentro de la cápsula del cristalino 12 durante un periodo de tiempo prolongado. Es

5 importante tener en cuenta que la cápsula del cristalino 12 tiene una composición bioquímica que es virtualmente diferente a la que la corteza 18 y el empleo 20 de la sustancia principal del cristalino. Existen enzimas exógenas que pueden diferir de una forma selectiva del tejido del núcleo y la corteza pero que dejan la cápsula del cristalino 12 completa. Parentéticamente se puede observar que el carácter macromolecular de las enzimas evita que penetren rápidamente, si es que penetran, a través de la estructura reticular de la membrana capsular. Por consiguiente, las enzimas selectivas introducidas en la corteza y el núcleo quedan confinadas en su interior, y durante un cierto periodo de tiempo pueden degradar enzimáticamente la sustancia senil del cristalino.

15 El tratamiento de cataratas empleando una solución enzimática comprende realizar una punción 24 en la esclerótica o en la unión esclerótica-corneal 26 suficientemente grande para una aguja, según se ilustra en la Fig. 1, seguido de la introducción de una solución concentrada de encima exógenas. Entonces se deja que transcurra tiempo suficiente para la digestión enzimática del cristalino. Ulteriormente, el cristalino licuado se extrae empleando técnicas normales de aspiración e irrigación, utilizando, por ejemplo, las técnicas descritas en la literatura médica para eliminar cataratas congénitas o blandas.

25 Según se podrá ver en la Fig. 3, el núcleo 20 y la corteza 18 que llena completamente la cápsula del cristalino, están formadas por capas (en cierto modo como una cebolla) por lo que cualquier líquido con contenido enzimático forzado en la sustancia del cristalino 16 penetra por todo el cristalino principalmente a lo largo de las líneas de las capas. Así, la estructura por capas pone virtualmente todas las células del nú-

30

5 cleo y la corteza en contacto inmediato con las enzimas contenidas en el líquido. Una catarata senil normal puede alojar hasta 20 microlitros de líquido sin aumentar la presión intraocular a un nivel que pudiera producirse la rotura de la cápsula 12. Por consiguiente, la introducción de una solución concentrada de enzimas exógenas directamente en el cristalino enfoca una acción enzimática exclusivamente sobre la materia cataratosa cortical, nuclear y subcapsular in vivo.

10 La degradación de la catarata in situ, según se contempla con el procedimiento del invento, impone exigencias de elevados niveles de actividad unitaria enzimática y de selectividad. Fortuitamente existen enzimas altamente selectivas, empleándose formas de gran pureza de enzimas, como por ejemplo enzimas del cristalino se pueden formular soluciones de enzimas mezcladas (acuosas) concentradas, por ejemplo soluciones al 10% en peso. Por consiguiente, el límite de 20 microlitros descrito anteriormente permite la introducción hasta 2 miligramos de enzima pura en la sustancia del cristalino. Como un cristalino normal pesa aproximadamente 200.000 gramos, la relación de enzima o substrato de aproximadamente 1:100, fácilmente obtenible, constituye una elevada relación de enzima substrato, particularmente porque la naturaleza por capas del cristalino pone virtualmente todas las células del cristalino en contacto esencialmente directo con la solución enzimática. La enzima exógena queda desactivada en unos pocos días y, entonces el cristalino cataratoso (reblandecido o licuado) está maduro para su extracción.

30 Según se verá por las Figs. 1 y 2, la solución degradante del cristalino se envía por una microcánula 30 unida a una válvula de cuatro orificios de los microlitros apropiados 32 desde una punción en la esclerótica o en la juntura esclerótica-corneal directamente al interior del núcleo 20, introduciendo, por ejemplo, 15 microlitros de solución enzimática al

5% en peso. El diámetro exterior de la microcánula, por ejemplo, puede ser de aproximadamente 200 micrones o tan pequeña como lo permitan las consideraciones de resistencia estructural. (La punta se puede conificar electrónicamente). Las cánulas de gran diámetro tienden a agrietar y/o desgarrar la cápsula del cristalino durante su penetración y las cánulas de diámetro sustancialmente menor no poseen rigidez suficiente para penetrar limpiamente en la sustancia del cristalino. Se recomienda el empleo de un macromanipulador guiado para reducir el desplazamiento lateral de la cánula al penetrar en el cristalino, pero no se considera esencial. Con ayuda de un microscópio operatorio, se puede insertar adecuadamente una microcánula de 200 micrones en el centro del cristalino a mano. (No obstante, se requiere una restricción completa del desplazamiento lateral de la cánula una vez situada en el cristalino para mantener un buen cierre hermético por burbuja de gas en la trayectoria de la aguja según se expondrá más adelante.

Según se ha indicado ya, la solución que contiene enzimas inyectada en el cristalino por un sistema de jeringuilla manual o de funcionamiento neumático, es una cantidad de fluido que puede alojar el cristalino humano por término medio, v.g., no más de aproximadamente 20 microlitos, y, v.g., solamente 6 microlitos. La configuración de distribución del fluido inyectado se puede observar incorporando un tinte soluble inerte, por ejemplo bicloroindocenol o un tinte fluorescente, como la fluroesceína, en el fluido de inyección:

La inyección de las soluciones en la parte central de la lente va seguida por inyección de una diminuta burbuja gaseosa en la trayectoria de la cánula cuando la cánula se retira del cristalino y se saca del ojo. Esta minúscula burbuja de aire sirve para cerrar herméticamente el pequeño orificio

de la punción 25 en la cápsula del cristalino y, por lo tanto, para bloquear la salida de solución enzimática del cristalino hasta que se restablece una presión intralenticular normal.

5 La composición de la mezcla digestiva y el tiempo de incubación intralenticular se ajusta para conseguir un elevado nivel de licuefacción o reblandecimiento de la región nuclear y cortical del cristalino. La terminación del proceso de licuefacción del cristalino y protección de otras estructuras intraoculares en caso de escape del agente digestivo enzimático de la cápsula del cristalino, se puede conseguir por introducción de inhibidores específicos de enzima en la cámara anterior 20 del ojo a través de la misma cánula.

15 También se pueden introducir inhibidores de enzimas en la cámara anterior 28 del ojo en caso de fuga de enzimas en la misma o aun como precaución contra dicha fuga. Los inhibidores de elevado peso molecular (o macromoleculares), no penetran en la cápsula de cristalino, y por lo tanto, no estorba a la digestión enzimática de la corteza y núcleo del cristalino. Los inhibidores de bajo peso molecular se pueden difundir a través de la cápsula del cristalino y se pueden emplear para 20 terminar la digestión enzimática, tanto externa como interna al propio cristalino.

25 La introducción de una cantidad predeterminada de solución enzimática y la ulterior introducción de una burbuja de gas para cerrar herméticamente la abertura o lugar de punción en la cápsula del cristalino se efectúan utilizando el aparato ilustrado en la Fig. 4. Según resultará evidente por la Fig. 4, el conjunto mecánico empleado para inyección de la enzima en la lente consiste en tres piezas principales: la unidad distribuidora de líquido de precisión 50, válvula de distribución 32 y microcánula 30. Cada uno de estos tres componentes se 30

describe como sigue.

5 El distribuidor de líquido de precisión movido por trinquete y accionado electrónicamente, cuyos dispositivos son perfectamente conocidos por la ciencia médica y no es preciso describirlos en la presente memoria. La válvula de distribución 32 es una válvula miniatura de cuatro orificios terminales que contiene un tapón de distribución 62 de dos canales a 90°, mecanizándose los canales 64,66 con especificación estrictas para evitar fuga.

10 El cuerpo de la válvula 65 está provisto correspondientemente de cuatro orificios 67,69,71,73 y se mecaniza para ajustar el tapón 62 sin fugas. La válvula 32 y sus componentes llenan el orificio 73 y la cánula 30 en un volumen predeterminado de la enzima (v.g., 1,3 ó 5 microlitros). (Como asunto práctico, el tapón 74 no tiene un volumen por separado porque la cánula 30 atraviesa el tapón 74).

15 Los canales 64,66 son de un volumen predeterminado, convenientemente, es de 2 a 10 veces mayor que el volumen combinado del orificio 73 y puede ser por ejemplo, cada uno de 10 microlitros. Así, cuando el tapón 62 se gira para poner los canales 64,66 en la posición ilustrada en la Fig. 4, la solución enzimática aspirada del depósito 51 se bombea por el distribuidor 50, v.g., una jeringuilla de potencia para dosificación de microlitros, a través de la conducción 53 al interior del canal 66, tapón de orificio 74 y cánula 30. Al mismo tiempo, aire filtrado o un gas inerte fluye desde un orificio de admisión al orificio 67, a través del canal 64 y sale por el orificio 69. Cuando el cirujano está dispuesto para realizar la operación, el tapón de distribución 62 se gira en un arco de 180° reemplazando el canal 66 que contiene el volumen de solu-

5 ción enzimática, v.g., un volúmen de 10 microlitros, con el volúmen de gas del canal 64. Durante la descarga de solución enzimática al cristalino el distribuidor 50 avanza, v.g., en un impulso de un microlitro, comprimiendo gradualmente la cavidad de aire en línea en el interior del canal 64, hasta que el contenido de los orificios 73 y la cánula 30 quedan despejados de solución enzimática. Una activación adicional del distribuidor 50 expulsa aire de la cánula 30 para producir las pequeñas burbujas gaseosas que cierran la trayectoria de la aguja de la cánula.

10 Según resultará evidente, el volúmen combinado de solución enzimática en el interior del orificio 73 y la cánula 30 está concebido para que sea la cantidad de enzima necesaria para actuar sobre el cristalino, v.g., la unidad de dosificación. La relación de 2-10:1 en volúmen de gas en el canal de la válvula 64 respecto al volúmen unitario de dosificación proporciona suficiente gas para la burbuja deseada, a pesar de la compresión que se produce cuando la cavidad del gas se esfuerza a través de la cánula 30 al interior del cristalino y suficiente gas para fines de separación o espaciamiento por lo que no se introduce un exceso de enzima en el cristalino después de que la burbuja se ha descargado de la cánula.

25 En cualquier caso, la solución enzimática bombeada en el cristalino 10 crea una cavidad que frecuentemente adopta la forma de un paraguas abierto cuyo mango es la trayectoria de la cánula. El orificio de la punción realizado por la cánula constituye un canal estrecho que puede quedar cerrado herméticamente por la burbuja gaseosa, particularmente cuando la cánula se retira parcialmente por lo que el gas se bombea directamente en la trayectoria de la cánula. La experiencia (v.g.,

30

estudios experimentales con animales) ha indicado que la solución enzimática se difunde pronto por todas las regiones más blandas del cristalino. Evidentemente, se restablecen presiones intraoculares con bastante rapidez, sin que se genere aun inicialmente una presión suficiente por la cavidad que contiene soluciones enzimáticas para forzar la burbuja gaseosa de la trayectoria de la cánula.

Si se desea, la dosis de solución enzimática puede ser pequeña. El procedimiento anterior se puede repetir entonces en una región diferente del cristalino por ejemplo, partes de dos por tres microlitros, en lugar de una dosis de 1 x 6 microlitros. La introducción de dosis múltiples permite al cirujano crear una distribución inmediata de solución enzimática a través del cristalino.

Si por casualidad se produjera un percance durante el procedimiento, v.g., rotura de la cápsula posterior, se puede introducir el inhibidor en el sistema de descarga de solución enzimática a través del orificio 67 y girar el tapón 62 apropiadamente para enviar directamente el inhibidor a través de la cánula 30 a la parte afectada del ojo.

Una cánula apropiada es un tubo de acero inoxidable de calibre 32 de 203 mm de longitud montado en un tapón de regulación de orificios apropiados 74 que se une a la válvula de distribución 32 en el orificio 73. El diámetro exterior de la cánula es normalmente de 0,228 mm y su volumen interno de retención es inferior a un microlitro. El estilo de punta de aguja más satisfactorio es el de un chaflán corto de 22° de inclinación con una punta conificada electrónicamente. Los adaptadores disponibles en mercado están diseñados de forma que tengan un volumen muerto imperceptible y, por lo tanto, la variación en el volumen de solución enzimática que se descarga, se

5 controla, predeterminando el volumen de retención o contención del orificio terminal 73 de la válvula de distribución 32. Todo el conjunto se puede esterilizar previamente, de un modo conveniente empleando medios químicos para la esterilización en frío, aclarando después con solución estéril antes de introducir rápidamente la solución enzimática en el conjunto, v.g., efectuando la carga en un periodo de unos 3 minutos. Cuando el conjunto es manejado por manos competentes puede descargar de una forma reproducible un volumen elegido de solución enzimática en el cristalino prácticamente sin fugas en la cámara anterior.

15 La cánula descrita anteriormente es apropiada para todos los tipos de cristalino que se han encontrado durante estudios experimentales. El cristalino del conejo tiene aproximadamente la consistencia de una catarata humana normal, y no se han experimentado dificultades para realizar inyecciones directas en la región nuclear de este tipo de cristalino.

20 Cuando se trata del gato que tiene una región nuclear extraordinariamente densa y en las pruebas realizadas sobre la catarata humana bruescente dura no han surgido dificultades para penetrar en la región nuclear con esta cánula. No obstante, tratándose de centros del cristalino extraordinariamente densos, es mejor depositar la enzima en las áreas más periféricas del núcleo o en las regiones corticales más blandas.

25 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.

REIVINDICACIONES

=====

5 1. "Perfeccionamientos en aparatos para introducir un volumen predeterminado de solución enzimática en el cristalino del ojo", caracterizado porque dicho aparato comprende:

a) un distribuidor de líquido conectable a un depósito de solución enzimática;

b) una fuente de gas;

10 c) una válvula de orificios múltiples que comprende por lo menos cuatro orificios; y

d) una cánula;

15 conectándose el distribuidor de líquido, la fuente de gas y la cánula, cada uno a un orificio diferente de la válvula; siendo el cuarto orificio de la válvula un orificio de escape; teniendo dicha válvula en su interior dos canales reversibles conectables a los citados orificios, dos a dos, conectándose el orificio de gas al orificio de escape y el orificio del distribuidor de líquido al orificio de la cánula), ajustándose el volumen combinado dentro de la cánula y el orificio de la válvula conectado a la cánula para que corresponda al volumen de una sola
20 dosis de solución enzimática que se desea introducir en el cristalino, siendo el volumen de canal de la válvula mayor que el volumen de dosis única de solución enzimática que se desea introducir.

25 2. Perfeccionamientos según la reivindicación 1, caracterizados porque la relación del volumen de los canales al de la dosis única es del orden de 2-10 a 1.

3. Perfeccionamientos según la reivindicación

1, caracterizados porque el distribuidor de líquido se puede conectar a una fuente de inhibidor de enzima.

5 4. Perfeccionamientos según la reivindicación 1, caracterizados porque el distribuidor de líquido es una jeringuilla de potencia para inyección de microlitros.

5. Perfeccionamientos según la reivindicación 1, caracterizados porque la cánula es un tubo de acero inoxidable que tiene un diámetro exterior de aproximadamente 0,228 mm.

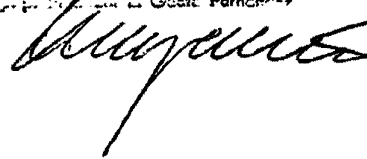
10 6. "Perfeccionamientos en aparatos para introducir un volumen predeterminado de solución enzimática en el cristalino del ojo", tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria, e ilustrado en los dibujos adjuntos.

Esta Memoria consta de 15 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

15 Madrid, 19 ABR. 1977

NOVO LABORATORIES, INC.

EL COMISARIO Y FISCAL
D. Francisco La Gaita Fernández



ESCALA
VARIABLE

Madrid, 19 ABR 1977
A LA COMISIÓN ASESAORA Y PROMOTORA
D. Fernando L. Goñe Fernández

Manuscript

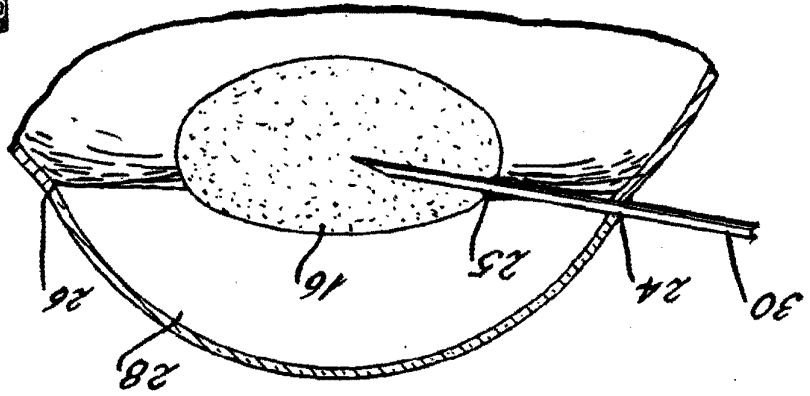


FIG. 2

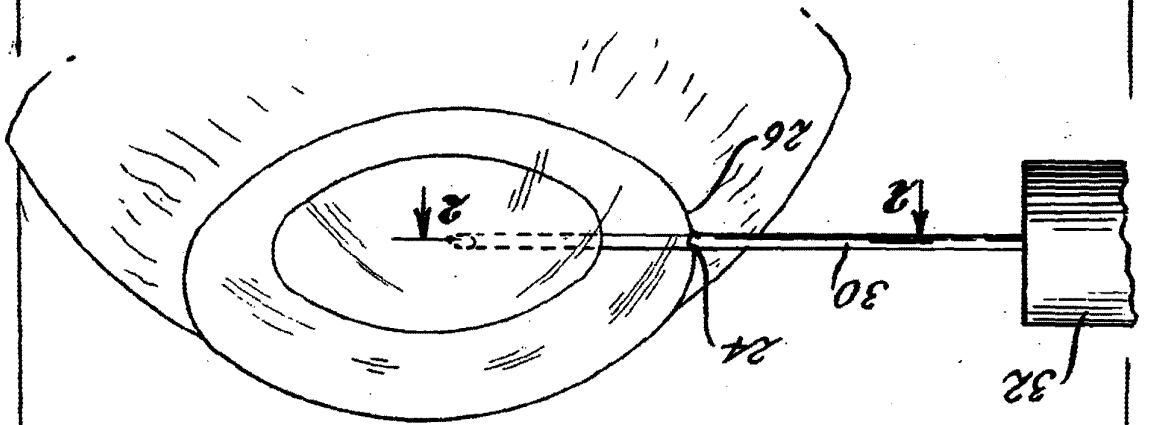
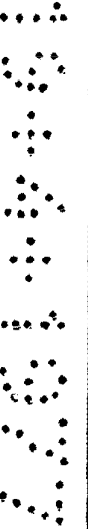


FIG. 1

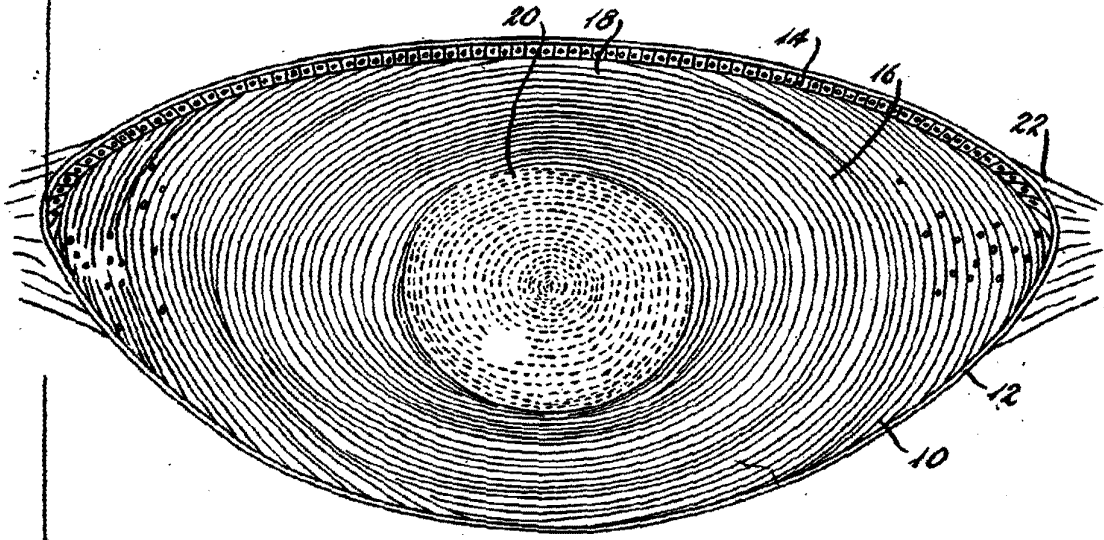


FIG. 3

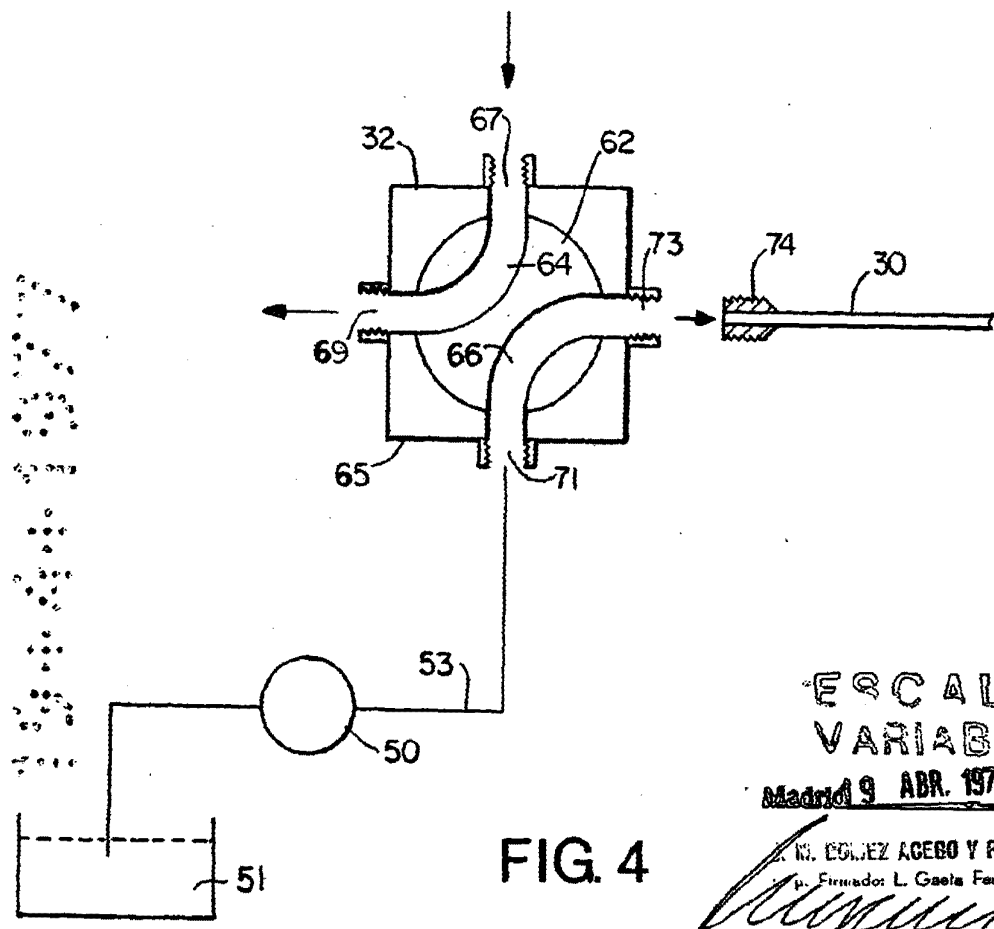


FIG. 4

ESCALA
VARIABLE

Madrid 9 ABR. 1977

M. N. GÓMEZ ACEBO Y PONSÓ
p. Firmado: L. Goeta Fernández