

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



20 JUL. 1978 (19) ES (11)

NUMERO  
465631

(10) A1

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

(25) FECHA DE PRESENTACION  
3-0 DIC. 1977

CASE LM/76

**PATENTE DE INVENCION**

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO	(32) FECHA 31-12-76	(33) PAIS Inglaterra
----------------------------------	------------------------	-------------------------

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C075 // A61K	(52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIARIA
--------------------------	--	--------------------------------------

(44) TITULO DE LA INVENCION  
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTERES DE ACIDO 21-SALICILICO O 21-ACETILSALICILICO DE ESTEROIDES DE LA SERIE PREGNANICA"

(71) SOLICITANTE (S)  
LARK S.p.A. y MENARINI S.a.S.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE  
Via F. Filzi, 25/A - 20124 MILANO y  
Via Sette Santi, 3 - 50131 FIRENZE (respectivamente)

(72) INVENTOR (ES)  
Albert MELI, Gaetano PALLADINO, Marco DA COL y Pier Paolo CASTELLI.

(73) TITULAR (ES)  
LARK S.p.A. y MENARINI S.a.S.

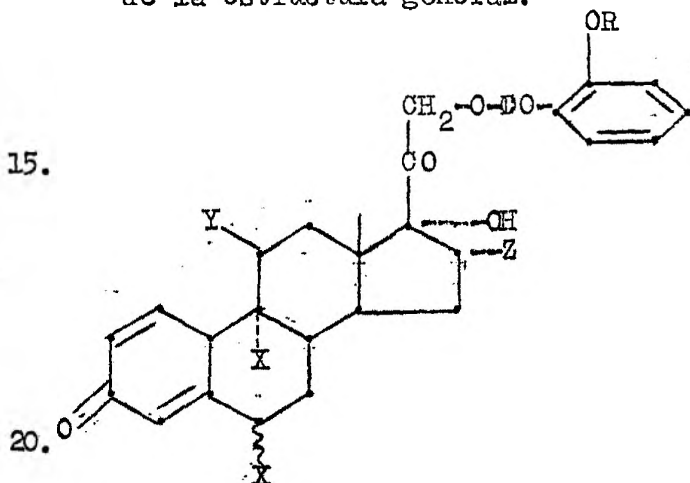
(74) REPRESENTANTE  
D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a nuevos compuestos esteroides que tienen elevada actividad antiinflamatoria y a su preparación.

5. Constituye un objeto de este invento el proporcionar nuevos compuestos esteroides que tienen actividad antiinflamatoria particularmente elevada con administración tópica y/o sistémica.

10. Los nuevos compuestos de este invento son ésteres de ácido 21-salicílico o ésteres de ácido 21-acetilsalicílico de esteroides de la serie pregnánica de la estructura general:



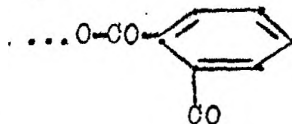
I

en donde

25. R es un miembro elegido del grupo constituido por hidrógeno y un grupo acético,  
X es un miembro elegido del grupo constituido por átomos de hidrógeno, flúor o cloro,  
Y es un miembro elegido del grupo constituido por átomos de hidroxilo, oxígeno, cloro y flúor,

X' es un miembro elegido del grupo constituido por átomos de hidrógeno y halógeno,  
Z puede ser hidrógeno, alfa- o beta-metilo, hidroxilo o el radical

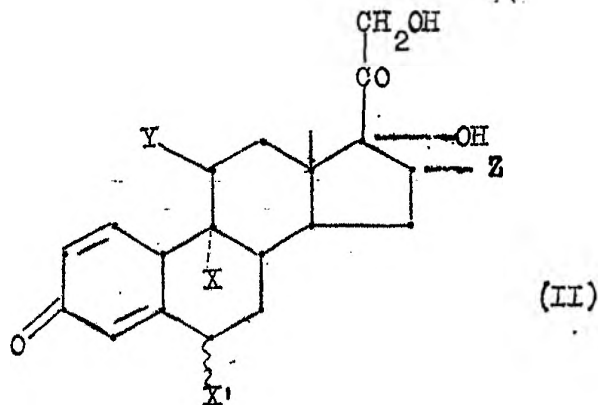
5.



El presente invento proporciona también algunos procedimientos para la preparación de los compuestos de la fórmula general I, en donde se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general II

10.

15.



20. en donde

X, X', Y y Z tienen el significado antes indicado, con un derivado de ácido acetilsalicílico apropiado.

Ejemplos típicos de derivados apropiados de ácido acetilsalicílico son los halogenuros acílicos correspondientes tal como el cloruro, o un éster activado.  
Los compuestos del presente invento pueden prepararse también haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula general (II) con el ácido acetilsalicílico libre en pre-

25.

sencia de dicitclohexilcarbodiimida.

- Alternativamente pueden obtenerse buenos resultados convirtiendo el compuesto de la fórmula general (II) en el 21-mesilato correspondiente y haciendo reaccionar este último en solución en un disolvente polar con una sal de metal alcalino de ácido acetilsalicílico para obtener el éster deseado. Con una hidrólisis alcalina suave del éster de ácido 21-acetil-salicílico así obtenido en atmósfera de nitrógeno y a la temperatura del ambiente puede prepararse y aislarse el éster de ácido 21-salicílico correspondiente de forma convencional.

- El éster de ácido 21-salicílico del esteroide deseado puede prepararse directamente haciendo reaccionar el 21-mesilato correspondiente en solución en un disolvente polar con una sal de metal alcalino o ácido salicílico.

- Constituye un objeto ulterior del presente invento el proporcionar composiciones farmacéuticas para administración tópica y/o sistémica que tienen notable actividad antiinflamatoria.

- Son particularmente útiles para el tratamiento de diversas afecciones inflamatorias de la mucosa y de la piel tal como inflamación rectal o colónica, conjuntivitis o flogosis del oído y nariz, dermatitis de diversa etiología, eczema, sarna y afección alérgica. Son útiles también para el tratamiento de afecciones inflamatorias internas, particularmente de artritis reumatoide y enfermedades alérgicas.

Para la aplicación tópica los ingredientes

activos de la estructura (I) pueden incorporarse a los vehículos o excipientes compatibles usuales para la preparación de composiciones farmacéuticas apropiadas para administración tópica.

5. Ejemplos típicos de dichas composiciones son unguentos, lociones, cremas, emulsiones, gotas, esprays, supositorios, tal como se conoce bien en el arte farmacéutico. Los unguentos pueden formularse, por ejemplo, para aplicación hidrofílica e hidrofóbica
10. y cuando se formulan lociones pueden comprender bases acuosas o no acuosas.

- Los excipientes farmacéuticos apropiados para estas formulaciones son, por ejemplo, grasas animales, aceites vegetales, ácidos grasos, polialquilenglicoles,
15. cera de abeja, poliésteres y similares.

Las composiciones farmacéuticas de conformidad con el invento pueden contener también otros ingredientes activos tal como agentes conservadores y bacteriostáticos.

20. La proporción del esteroide activo en las composiciones farmacéuticas, de conformidad con el invento, depende de la composición particular y de la afección inflamatoria que ha de curarse.

- Ventajosamente las composiciones tópicas
25. contendrán el ingrediente activo en una cantidad comprendida entre 0,01% y 5% en peso.

Estas composiciones tópicas antiinflamatorias pueden aplicarse a las superficies afectadas unas pocas veces por día.

Si se desea pueden incorporarse también en estas composiciones antiinflamatorias tópicas otras substancias, tal como agentes bacteriostáticos, antibióticos, agentes antimicrobicos y anestésicos locales.

5. Para la administración sistémica el ingrediente activo puede incorporarse a composiciones farmacéuticas para vía oral o parenteral. Estas composiciones farmacéuticas pueden ser, por ejemplo, sólidas o líquidas, y pueden adoptar las formas farmacéuticas generalmente utilizadas en la medicina humana, tal como pastillas, cápsulas, granulados, soluciones y suspensiones así como en forma de inyectables.

10. Los excipientes farmacéuticos apropiados para estas formulaciones son, por ejemplo, talco, goma arábica almidón, estearato de magnesio, polietilenglicol y similares.

15. Para la administración sistémica las composiciones contendrán el ingrediente activo en una cantidad de 0,5 a 5 mg por unidad de dosificación, y las dosis diarias pueden variar entre 1 y 100 mg.

20. Los ejemplos que siguen sirven para ilustrar el invento sin que impliquen limitación del mismo.

#### EJEMPLO 1

#### 9alfa-fluoro-prednisolona-21-acetilsalicilato

25. En un matraz de cuatro cuellos, equipado con agitador, termómetro, embudo de goteo y un tubo de  $\text{CaCl}_2$  se vierte 9alfa-fluoro-prednisolona (10 g) y una mezcla de piridina seca (30 cc) y dioxano (30 cc). Después de enfriarse a  $5^\circ\text{C}$  se instilan 8 g de cloruro

5. acetilsalicílico disuelto en 16 cc de dioxano y se deja la mezcla bajo agitación durante una noche a alrededor de 20°C. Se vierte la suspensión en hielo triturado, se recoge el sólido resultante mediante filtración, se lava con agua y se seca.

El 9alfa-fluoroprednisolona-21-acetilsalicilato bruto así obtenido se cristaliza en acetato de etilo.

EJEMPLO 2.

9alfa-fluoroprednisolona-21-salicilato

10. Se trata a la temperatura del ambiente y bajo corriente de nitrógeno 9alfa-fluoroprednisolona-21-acetilsalicilato (10 g) en 120 cc de tetrahidrofuranó con 10 cc de hidróxido sódico metanólico 1M. Dos horas después se neutraliza la mezcla, se evapora bajo vacío, se diluye con metanol y se vierte en agua. El 9alfa-fluoro-  
15. prednisolona-21-salicilato bruto se cristaliza en acetato de etilo.

EJEMPLO 3.

9alfa-fluoro-prednisolona-21-salicilato

20. Preparación del 9alfa-fluoro-prednisolona 21-mesilato intermediario

25. En un matraz de cuatro cuellos, equipado con agitador, termómetro, embudo de goteo y un tubo de  $\text{CaCl}_2$  se vertieron 10 g de 9alfa-fluoro-prednisolona y 20 cc de piridina anhidra. Se enfrió la solución hasta -5°C y se instilaron 6 cc de cloruro metansulfónico con agitación. La mezcla reaccional se mantuvo bajo agitación durante 6 horas mas a unos 0°C, luego se vertió sobre hielo triturado, se filtró el sólido resultante, se lavó con

agua y se secó.

5. A una suspensión de 10 gramos de 21-mesilato en 100 cc de dimetilformamida se adicionaron 15 gramos de salicilato sódico con agitación y a la temperatura del ambiente. Se calentó la mezcla reaccional hasta 100°C con agitación y se mantuvo bajo estas condiciones durante otras 2 horas, luego se vertió en 100 cc de agua fría. Se filtró el precipitado, se lavó con agua y se secó.

10. El producto bruto recristalizado en acetona dió 7 gramos de producto puro con las características siguientes:

punto de fusión 209,3°C

$[\alpha]_D^{20} = + 152,07$  (c=1 dioxano)

Espectro de UV  $\lambda_{max} = 251 \mu$  : E  $\frac{1\%}{1 \text{ cm}}$  476,2

15. Espectro de IR (nujol) 3290 - 1730 - 1710 - 1670 - 1660 - 1610 - 1605 - 1580  $\text{cm}^{-1}$

EJEMPLO 4.

6alfa,9alfa-difluoro-16alfa-metil-prednisolona-21-salicilato

20. Operando tal como se ha descrito en el ejemplo 3 se preparó el éster de ácido 21-salicílico de 6alfa,9alfa-difluoro-16alfa-metil-prednisolona (llamado también flumetasona), que tiene las características siguientes:

Punto de fusión 242,8°C;

25.  $[\alpha]_D^{25} = + 131,33^{\circ}$  (c = 1 dioxano)

Espectro de UV -  $\lambda_{max} = 240 \mu$  ; E  $\frac{1\%}{1 \text{ cm}}$  = 523,46

EJEMPLO 5.

Operando tal como se ha descrito en los ejem-

plos 1, 2 y 3 pueden obtenerse el ácido 21-acetilsalicílico y los ésteres de ácido 21-salicílico de los esteroides siguientes:

- 6alfa,9alfa-difluoroprednisolona,9alfa-fluoro-16alfa-  
5. fa-metil-prednisolona, 9alfa-fluoro-16alfa-hidroxi-  
-prednisolona, 6alfa-fluoro-16alfa-metil-prednisolona,  
6alfa-metil-prednisolona, 6alfa-metil-9alfa-fluoro-  
-prednisolona, 9alfa-fluoro-16beta-metil-prednisolona

EJEMPLO 6.

10. Operando tal como se ha descrito en los ejemplos precedentes puede obtenerse también el 16,21-disalicilato de 9alfa-fluoro-16alfa-hidroxi-prednisolona.

EJEMPLO 7.

Ensayos biológicos

15. La actividad antiinflamatoria tópica de los ésteres de ácido 21-salicílico y ésteres de ácido 21-acetilsalicílico de este invento se determinó utilizando los ensayos biológicos siguientes:

a) Inhibición del granuloma inducido por pella de algodón

20. Esta prueba se llevó a cabo según Meier R., Schuler W. Desaulles P. Experimentis vol. 6, 469, 1950.  
Se utilizaron ratas albino machos, de la raza Wistar-Morini, con un peso de 150±10 g. Bajo ligera anestesia de éster se introduce una pella de algodón subcutáneamente en cada lateral del dorso a través  
25. de una incisión de línea media. Las pellas se cortan de rollos de algodón dental (Nº 1 Johnson & Johnson) y se igualaron hasta un peso combinado de 100 ± 1 mg.

Antes de la implantación se empapan las pellas en suspensión acuosa al 1% de carragaen (Viscarin carrageenan REX 7205, Marine Colloids Inc., Rockland, Maine - USA), se secan durante una noche sobre papel de filtro y a continuación se someten a autoclave a 121°C durante 1 hora.

5.

Se compara la actividad antinflamatoria de los dos compuestos del presente invento, o sea del 9alfa-fluoro-prednisolona-21-salicilato y del 9alfa-fluoro-prednisolona-21-acetilsalicilato, con la del 9alfa-fluoro-prednisolona-21-acetato.

10.

Se adicionan dosis escalonadas de los compuestos de prueba disueltos en N,N-dimetil-formamida a cada pella con un volumen de 0,2 cc. Las pellas a las que se adiciona 0,2 cc de N,N-dimetilformamida se utilizan como testigos. Se deja que las pellas se sequen en una estufa durante 24 horas a 60°C. Antes de la implantación se empapan individualmente las pellas con solución antibiótica al 0,5% (Combiotic Pfizer).

15.

Al final del período de prueba (el 8º día después de la implantación) se sacrifican los animales mediante asfixia por CO<sub>2</sub>. Se extraen las pellas con el granuloma circundante, se secan hasta peso constante a 60°C y se pesan.

20.

La cantidad en exceso de 100 mg representa el peso del granuloma y se expresa en mg/g de peso corporal. Los resultados se exponen en la tabla siguiente:

25.

TABLA 1

Compuesto	% de inhibición de formación de granuloma con las dosis siguientes expresadas en ug/pella	
	8	40
5. 9alfa-fluoro-prednisolona-21-acetato	22,2 (16)	35 (15)
9alfa-fluoro-prednisolona-21-salicilato	38,2 (15)	43,3 (16)
10. 9alfa-fluoro-prednisolona-21-acetilsalicilato	40,6 (24)	56,4 (33)

Entre paréntesis: número de animales.

La evaluación estadísticas de los datos (R. Borth

"Simplified Mathematics for Multiple Biossays"

Acta Endocrinol. 35, 454, 1960) indica que el 9alfa-fluoro-prednisolona-21-salicilato y el 9alfa-fluoro-prednisolona-21-acetilsalicilato son 12 y 22 veces tan potentes como el 9alfa-fluoro-prednisolona-21-acetato respectivamente.

20. Inhibición de edema en la pata de rata inducido por carragenina

25. Se administró por via oral salicilato de flumetasona suspendido en un vehículo acuoso conteniendo NaCl al 0,9%, polisorbato 80 al 0,4%, CMC al 0,5% y alcohol bencílico al 0,9%. Ratas albino machos de la raza Wister y con un peso de 150-175 g se dividieron en 4 grupos de 10 animales cada uno y se sometieron a ayuno durante una noche antes del comienzo del experimento. Inmediatamente antes de la administración del salicilato

de flumetasona o del vehículo acuoso cada animal recibió 5 cc de agua de forma forzada. Una hora después se inyectó 0,1 cc de suspensión acuosa al 0,5% de carragenina (Rax 7205, Marine Colloids Inc., Springfield, N.J. - USA)

5. mediante una aguja del nº 20 en la aponeurosis plantar de la pata posterior derecha según Winter y col. (P.S.E. B.M., 111, 544, 1962). El volumen de la pata se midió inmediatamente antes de la inyección de carragenina y de nuevo 3 horas después por medio de un pletismómetro de
10. mercurio. Esto se llevó a cabo sumergiendo la pata del animal sin anestesia hasta el punto en donde el mercurio alcanzó el nivel del maleolo lateral. El aumento del volumen de la pata se calculó a partir de la diferencia de valores entre 0 y 3 horas después de la inyección del
15. agente flogístico. Los datos de la tabla adjunta indican que la  $DE_{50}$  para el salicilato de flumetasona es de 0,34 mg/kg.

TABLA 2

25. Actividad oral del salicilato de flumetasona en la inhibición del edema en la pata de rata inducido por carragenina

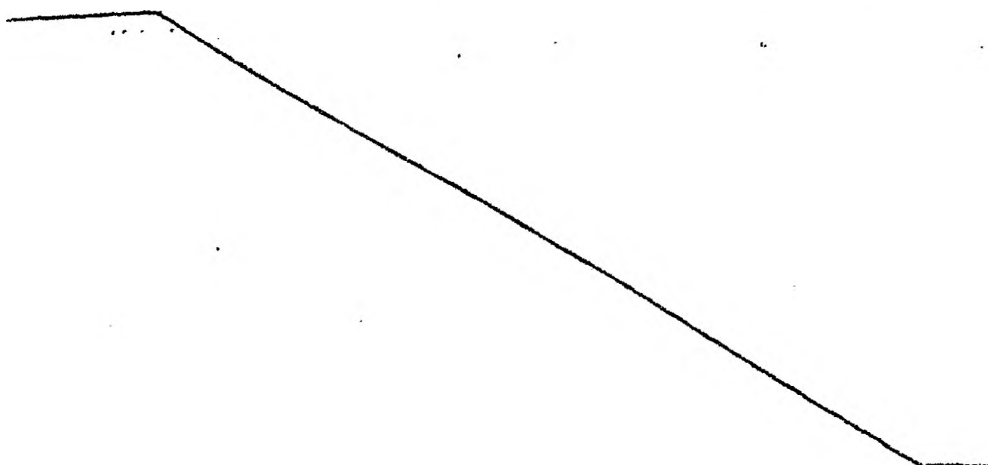


TABLA 2 (Continuación)

Tratamiento	Dosis mg/kg	Nº de animales	Aumento en el volumen de la pata después de la carregina	
			Media + D.E.	% Inhibición
Vehículo acuoso	-----	10	13,05 ± 1,98	-----
Salicilato de flumetasona	0.11	10	8,50 ± 2,25	34,9
Salicilato de flumetasona	0.33	10	6,30 ± 2,19	51,7
Salicilato de flumetasona	1	10	4,95 ± 1,66	62,1

Los ejemplos que siguen ilustran formulaciones tópicas y también sistémicas preparadas de conformidad

15. con el invento.

EJEMPLO 8.

Un ungüento para uso tópico se prepara con la composición siguiente:

	<u>Componentes</u>	<u>Porcentaje en peso</u>
20.	9alfa-fluoro-prednisolona-21-salicilato	0,250
	Alcohol bencílico	0,50
	Alcohol cetílico	0,50
	Agua destilada	5,00
	Lanolina	5,00
25.	Parafina blanda blanca hasta	100 partes peso/peso

Se funden los alcoholes cetílico y bencílico y la parafina blanda blanca a unos 70°C. se adiciona el ingrediente activo y luego la lanolina previamente mez-

clada con agua.

EJEMPLO 9

Un ungüento para uso tópico se prepara con la composición siguiente:

5.	<u>Componentes</u>	<u>Porcentaje en peso</u>
	9alfa-fluoro-prednisolona-21-salicilato	0,125
	Ianolina	24,0
	Parafina líquida	7,0
	Sulfato de neomicina	0,5
10.	Parafina blanda blanca hasta 100 partes peso/peso	

Se adiciona el ingrediente activo a los otros componentes previamente fundidos y luego el antibiótico con agitación.

EJEMPLO 10

15. Las cápsulas para uso oral se preparan con la composición siguiente:

	<u>mg</u>
9alfa-fluoro-prednisolona-21-acetilsalicilato	4
Lactosa	104
20. Almidón de arroz	26
Estearato de magnesio	16

Se adiciona el ingrediente activo y el estearato de magnesio, se tamiza, se mezcla entre sí junto con la lactosa y el almidón de arroz y se envasa en cápsula de gelatina dura.

25.

EJEMPLO 11

La suspensión acuosa parenteral se prepara con la composición siguiente:

	<u>mg</u>
6alfa-9alfa-difluoro-16alfa-metil-prednisona-21-salicilato	5
Polietilenglicol 400 de la P.USA	25
Polisorbato 80, de la P.USA	10
5. Agua bidestilada hasta 2 cc	

ENSAYOS CLINICOS

GENERALES CON ADMINISTRACION TOPICA

Los pacientes fueron adultos de ambos sexos.

10. Los elegidos para este estudio fueron diagnosticados como poseedores de enfermedades de la piel consideradas habitualmente como sensibles a los esteroides.

15. Los productos utilizados fueron: a) Ungüento conteniendo 9alfa-fluoro-prednisona-21-salicilato (FPS) y b) Ungüento conteniendo 9alfa-fluoro-prednisona-21-acetato (EPA).

20. Cada formulación se envasó en tubos codificados de forma idéntica de modo que los investigadores no conocieran el preparado que estaba siendo utilizado. La evaluación de los resultados del tratamiento se efectuó en cada caso mientras que persistía el desconocimiento de la identidad del agente.

Cada paciente utilizó una vestimenta cobertora.

Paciente 1

L.A. de 50 años de edad - ama de casa

25. Afectada por un eczema hiperqueratótico crónico palmo-plantar bilateral de 7 años.

El 21 de abril de 1977 se iniciaron ciclos de 3 días de medicación con FPS al 0,125% (pie derecho) o EPA al 0,125% (pie izquierdo).

Al cabo de 7 días: reducción satisfactoria del eritema y de la hiperqueratosis del pie derecho mientras que solo ligera reducción del eritema del izquierdo.

Paciente 2

5. G.C. de 55 años de edad - ama de casa

Afectada por dermatitis hiperqueratótica eczematosa palmo-plantar bilateral de 2 meses.

El 23 de Junio de 1977 se inició el tratamiento con FPS al 0,125% (mano y pie derecho) o FPA al 0,125%

10. (mano y pie izquierdos).

Al cabo de 3 días se redujo la picazón y la hiperqueratosis de mano y pie derechos mientras que no se detectó mejora en los izquierdos.

15. Al cabo de 6 días disminuyó el eritema y la hiperqueratosis de la mano y pie derechos mientras que solo se apreció una reducción de la picazón y eritema de los izquierdos, A continuación el paciente recibió FPS en ambos laterales hasta completar la recuperación,

Paciente 3.

20. M.G. de 74 años de edad - ama de casa

Afectada por psoriasis de larga duración con grandes manchas psoriáticas confluentes en la superficie anterior de las piernas.

El 29 de junio de 1977 se inició el tratamiento con

25. FPS al 0,250% (pierna derecha) o FPA al 0,250% (pierna izquierda).

Al cabo de 3 días se redujo el eritema de la pierna derecha mientras que no se detecto mejora de la izquierda.

Al cabo de 6 días se apreció una ulterior disminución

del eritema y una casi completa desaparición de la descamación de la pierna derecha mientras que solo se apreció una ligera mejora en la izquierda.

- A continuación el paciente recibió FPS en
5. ambas piernas hasta completar la recuperación.

Paciente 4.

C.G. de 29 años de edad - trabajador

Afectado por un eccema numular recidivante de piernas y de un año, mas grave en la pierna izquierda.

10. El 12 de agosto de 1977 se inició el tratamiento diario con FPS al 0,250% (pierna izquierda) o FPA al 0,250% (pierna derecha).

Al cabo de 7 días disminuyó la picazón y el eritema en ambas piernas.

15. Al cabo de 14 días se apreció marcada mejora del eritema y la desaparición de la descamación en la pierna izquierda mientras que el eritema y la descamación, aunque en menor grado, todavía estuvieron presentes en la derecha.

Paciente 5.

20. C.G. de 46 años de edad - empleado

Afectado por una erupción eritemato-vescicular antigua con exudado, descamación y picazón, mas severa en el antebrazo derecho.

25. El 14 de agosto de 1977 se inició el tratamiento diario con FPS al 0,0625% (antebrazo derecho) o FPA al 0,0625% (antebrazo izquierdo).

Al cabo de 7 días disminuyó la picazón y desapareció el exudado en ambos antebrazos. Ligera disminución de la descamación en el antebrazo derecho.

Al cabo de 14 días desapareció la picazón y vescículas en ambos antebrazos. Desapareció la descamación en el antebrazo derecho y persistió en el izquierdo.

Paciente 6.

5. B.G. de 69 años de edad - carpintero retirado  
Afectado por eczema en ambas manos.  
El 16 de septiembre de 1.977 se inició el tratamiento diario con FPS al 0,250% (mano derecha) o FPA al 0,250% (mano izquierda).
10. Después de 7 días se apreció ligera mejora en ambas manos con picazón disminuida pero persistencia de la descamación.  
Al cabo de 14 días se apreció la desaparición de la descamación en la mano derecha y solo ligera reducción en la izquierda.
- 15.

= . =

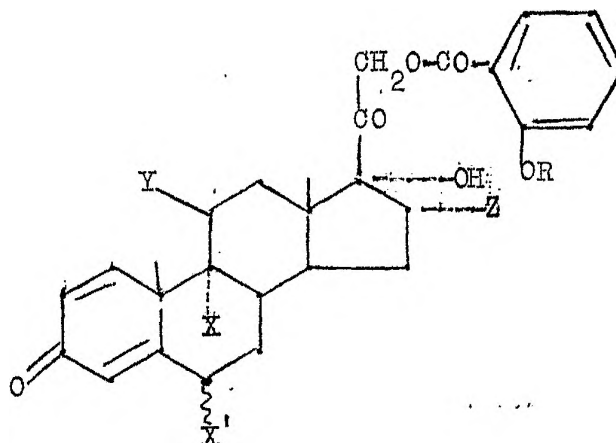
REIVINDICACIONES

- Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones.
- 20.

1. Un procedimiento para la preparación de ésteres de ácido 21-salicílico o 21-acetilsalicílico de esteroides de la serie pregnánica, de la estructura general.



5.



10. en donde

R es un miembro elegido del grupo constituido por hidrógeno y un grupo acético,

X es un miembro elegido del grupo constituido por átomos de hidrógeno, flúor y cloro,

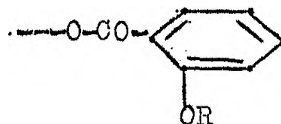
15.

Y es un miembro elegido del grupo constituido por átomos de hidroxilo, oxígeno, cloro y flúor,

X' es un miembro elegido del grupo constituido por átomos de hidrógeno y halógeno y grupo metílico,

20.

Z puede ser hidrógeno, alfa- o beta-metilo, hidroxilo o el radical

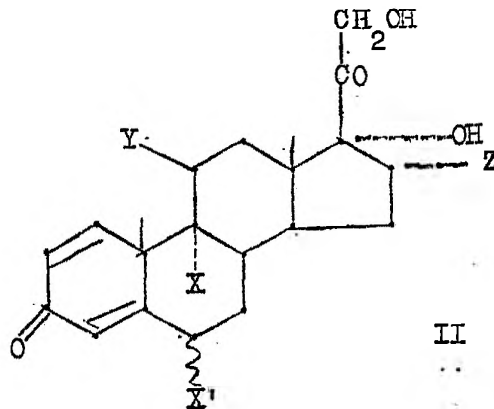


25.

que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II:

A large, stylized handwritten signature or mark, possibly 'AA', is written in the bottom left corner of the page.

5.



en donde

10. X, X', Y y Z tienen el significado antes indicado, con un derivado de ácido salicílico apropiado.

2. Un procedimiento para la preparación de ésteres de ácido 21-salicílico ó 21-acetilsalicílico de esteroides de la serie pregnánica.

15.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 20 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 30 Diciembre 1977

P.a.

JAIME ISERN  
p. p.

Firmado: JOSÉ F. NIETO