

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

20 NOV. 1978

NUMERO	469822
FECHA DE PRESENTACION	12-5-1978

A1

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

PATENTE DE INVENCION

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

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
54679/77	12-5-77	JAPON
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C177/00 // A61K 31/23	
64 TITULO DE LA INVENCION		
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPOSICIONES DE PROSTA GLANDINA E CON MAYOR ESTABILIDAD.		
71 SOLICITANTE (S)		
SANKYO COMPANY LIMITED		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
1-6, 3-chome, Nihonbashi Honcho, Chuc-ku Tokyo - Japon		
72 INVENTOR (ES)		
Kazuhiro Tsukada; Seiji Tanaka y Shinsaku Kobayashi, todo de nacionalidad japonesa.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU		

POOR
QUALITY

1 Esta invención se refiere a una solución estabilizada de una o más prostaglandinas E.

5 Las prostaglandinas son una familia de biológicamente potentes ácidos lípidos. Las prostaglandinas se dividen en los tipos E, F, A, B, C y D, basados en las funciones del anillo del ciclopentano. Esta invención se refiere al grupo de compuestos conocido como prostaglandinas E (en adelante abreviado a "PGE"). Se sabe que las prostaglandinas, incluso empleadas en cantidades muy pequeñas, presentan una amplia gama de actividades farmacológicas. Se sabe que la serie E de las prostaglandinas ejercen una acción vasodilatadora y acción broncodilatadora. El derivado 20-isopropilidénico de la prostaglandina E₂ (PGE₂) presenta solamente actividad broncodilatadora sin ninguna otra actividad farmacológica y, por lo tanto, es adecuadísimo para uso en medicina, como se describe en la memoria de patente belga n° 833.577. Sin embargo este derivado, como otras prostaglandinas E, presenta un problema de estabilidad que todavía no ha sido resuelto.

15 En general, se ha encontrado que las soluciones de PGE en la mayoría de los disolventes pierden una proporción sustancial de su actividad farmacológica dentro de un tiempo muy corto, incluso a temperaturas relativamente bajas. Por ejemplo, se ha indicado que la actividad de una solución salina fisiológica de PGE₁ o PGE₂ se reduce al 58-62 % de su valor original dentro de un periodo de 15 días a 4°C [Srivastava y colaboradores, Lipids, volumen 8, 592 (1973)]. También se ha indicado que una solución etanólica de PGE es inestable bajo las condiciones en las que se utilizaría normalmente y por lo tanto no solo tiene que ser almacenada a 20 una temperatura de -15 a -20°C sino que también ha de ser 25 30

1 utilizada dentro de los 6 meses o como máximo dentro de un
año después de su preparación [J. Pharm. Pharmacol., volumen
23, 804 (1971) y Am. J. Hosp. Pharm. volumen 30, 236 (1973)].

5 Para resolver este problema de la estabilidad se ha
propuesto una multitud de diferentes tipos de disolvente.
Son ejemplos de los disolventes propuestos los alcoholes ter-
ciarios de 4 a 10 átomos de carbono, por ejemplo t-butanol,
como se describe en la publicación provisional de la paten-
te japonesa n° 145.515/75; los aceites vegetales y/o éste-
res, por ejemplo aceite de sésamo, aceite de cacahuét, olea-
to de etilo o carbonato de etilo, como se describe en la pu-
blicación provisional de la patente japonesa n° 105.315/75;
disolventes orgánicos polares no protónicos, anhidros pero
miscibles con el agua, por ejemplo tetrametilurea, dimetil-
15 sulfóxido, diisopropilcetona, acetona o dimetilacetamida,
como se describe en la memoria de la patente belga número
790.840 y ésteres de ácidos orgánicos, por ejemplo acetato
de etilo, propionato de etilo o miristato de isopropilo, co-
mo se describe en la publicación provisional de la patente
japonesa n° 88.054/75.

20 Sin embargo, la mayoría de estos disolventes son fisio-
lógicamente inaceptables cuando se administran directamente
a un cuerpo humano vivo y hasta ahora ninguno ha sido utili-
zado en la práctica. Además, el aumento de estabilidad gene-
ralmente no ha sido de un nivel tal que la PGE pueda ser
25 almacenada sin dificultad.

Ahora hemos descubierto sorprendentemente que una cla-
se específica de disolventes disuelve a las prostaglandinas E
y que las soluciones resultantes conservan su actividad far-
macológica durante un periodo de tiempo considerable, siendo
30

1 el aumento de estabilidad muy superior al conseguido con los
disolventes de la técnica anterior. La clase de disolventes
descubierta mediante esta invención son los alquilenglicoles
y sus monoésteres.

5 Así, esta invención proporciona una composición far-
macéutica que comprende una PGE disuelta en un alquilengli-
col o en un monoéster del mismo y también proporciona un mé-
todo de producción de esta composición formando una solución
de la PGE en el alquilenglicol o en su monoéster.

10 Aunque no deseamos quedar limitados por ninguna teoría
y aunque en cualquier solución las interacciones entre el
disolvente y el soluto son generalmente tan complejas que
desafían cualquier análisis preciso, creemos que la razón por
la cual los alquilenglicoles y sus monoésteres proporcionan
15 una solución estable de PGE es la siguiente:

Se sabe que las prostaglandinas E tienen tendencia a
convertirse en la correspondiente prostaglandina A por eli-
minación del grupo hidroxilo del anillo de cinco miembros;
esta es causada por el efecto de atracción de electrones del
20 grupo carbonilo de la posición 9. La prostaglandina A re-
sultante tiende después a isomerizarse a la correspondiente
prostaglandina B. Este proceso es ilustrado mediante el si-
guiente esquema de reacción, en el que el compuesto de fór-
mula (I) es PGE_2 o un derivado de la misma, el compuesto
25 (II) es PGA_2 o un derivado de la misma, el compuesto (III)
es PGB_2 o un derivado de la misma y R representa un sustitu-
yente.

30

1

5

10



15

20

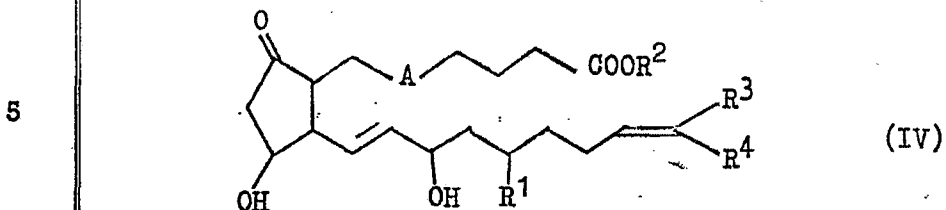
25

30

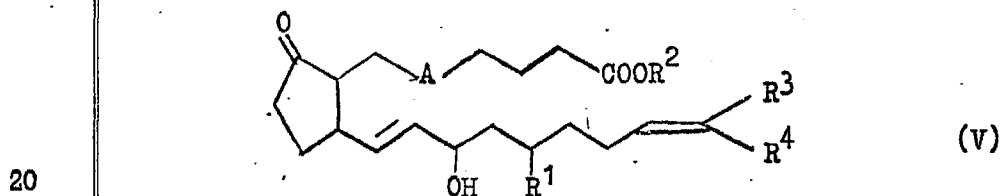
La naturaleza del disolvente en el cual se disuelve la PGE influye en la reacción de eliminación del grupo hidroxilo; los disolventes protónicos tienden a provocarla. Así, el grupo 11-hidroxilo (en el anillo de 5 miembros) de una PGE es fácilmente eliminado en un disolvente protónico; esto es debido probablemente a un puente de hidrógeno intermolecular formado entre el grupo 9-carbonilo y el disolvente. Por consiguiente, la reacción de eliminación es probablemente promovida por los disolventes con una gran capacidad donadora de protones, por ejemplo metanol o etanol. Se cree que los alquilenglicoles y sus monoésteres presentan una capacidad donadora de protones limitada y, por esta razón, no promueven la reacción de eliminación del grupo hidroxilo y por lo tanto proporcionan soluciones de mayor estabilidad.

Son ejemplos de prostaglandinas E que pueden ser estabilizadas por el método de esta invención la PGE₁, PGE₂ y sus derivados, incluidos los correspondientes derivados 11-desoxi. Entre estos compuestos, la invención puede

1 ser aplicada con la máxima eficacia a las prostaglandinas
de fórmula general (IV):



(donde A representa un grupo etileno o un grupo cis-vinileno
R¹ y R² son iguales o diferentes y cada uno de ellos repre-
10 senta un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, pre-
feriblemente de 1 a 3 átomos de carbono (v.g. metilo, etilo,
n-propilo o isopropilo) y R³ y R⁴ son iguales o diferentes
y cada uno de ellos representa un grupo alquilo inferior,
15 preferiblemente de 1 a 3 átomos de carbono (v.g. metilo,
etilo, n-propilo o isopropilo)) y los correspondientes de-
rivados 11-desoxi, que responden a la fórmula general (V):



(donde A, R¹, R², R³ y R⁴ son los definidos anteriormente).

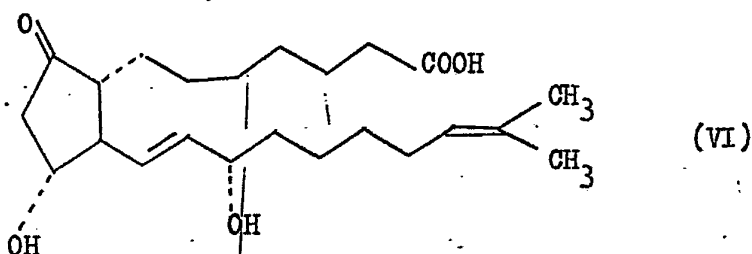
A continuación damos algunos ejemplos de los compues-
tos de las fórmulas anteriores:

- 25
1. ácido 9-oxo-11 α ,15 α ($\alpha\beta$)-dihidroxi-20-isopropiliden-prost-
13(trans)-enoico y sus ésteres metílico, etílico, n-propí-
lico e isopropílico;
 2. ácido 9-oxo-11 α ,15 α ($\alpha\beta$) dihidroxi-20-isopropiliden-prost-
5(cis), 13(trans)-dienoico y sus ésteres metílico, etíli-
co, n-propílico e isopropílico;
 - 30 3. ácido 9-oxo-11 α ,15 α ($\alpha\beta$)-dihidroxi-17 β -metil-20-isopropi-

- 1 liden-prost-13(trans)-enoico y sus ésteres metílico, etílico, n-propílico e isopropílico;
4. ácido 9-oxo-11 α ,15 α (o β)-dihidroxi-17 β -metil-20-isopropiliden-prost-5(cis), 13(trans)-dienoico y sus ésteres metílico, etílico, n-propílico e isopropílico;
- 5 5. ácido 9-oxo-11 α ,15 α (o β)-dihidroxi-17 β -metil-20-(1-metil-isopropiliden)prost-13(trans)-enoico y sus ésteres metílico, etílico, n-propílico e isopropílico;
6. ácido 9-oxo-11 α ,15 α (o β)-dihidroxi-17 β -metil-20-(1-metil-isopropiliden)prost-5(cis),13(trans)-dienoico y sus ésteres metílico, etílico, n-propílico e isopropílico;
- 10 7. ácido 9-oxo-11 α ,15 α (o β)-dihidroxi-17 β -metil-20-(1,3-dimetilisopropiliden)prost-13(trans)-enoico y sus ésteres metílico, etílico, n-propílico e isopropílico;
8. ácido 9-oxo-11 α ,15 α (o β)-dihidroxi-17 β -metil-20-(1,3-dimetilisopropiliden)prost-5(cis),13(trans)-dienoico y sus ésteres metílico, etílico, n-propílico e isopropílico;
- 15 9. ácido 9-oxo-11 α ,15 α (o β)-dihidroxi-20-(1-metil-isopropiliden)prost-13(trans)-enoico y sus ésteres metílico, etílico, n-propílico e isopropílico;
- 20 10. ácido 9-oxo-11 α ,15 α (o β)-dihidroxi-20-(1-metil-isopropiliden)prost-5(cis),13(trans)-dienoico y sus ésteres metílico, etílico, n-propílico e isopropílico;
- 25 11. ácido 9-oxo-11 α ,15 α (o β)-dihidroxi-20-(1,3-dimetilisopropiliden)prost-13(trans)-enoico y sus ésteres metílico, etílico, n-propílico e isopropílico;
- 30 12. ácido 9-oxo-11 α ,15 α (o β)-dihidroxi-20-(1,3-dimetilisopropiliden)prost-5(cis),13(trans)-dienoico y sus ésteres metílico, etílico, n-propílico e isopropílico;

- 1 13. ácido 9-oxo-15 α (o β)-hidroxi-20-isopropiliden-prost-13-
(trans)-enoico y sus ésteres metílico, etílico, n-propí-
lico e isopropílico;
- 5 14. ácido 9-oxo-15 α (o β)-hidroxi-17 β -metil-20-isopropiliden-
prost-13(trans)-enoico y sus ésteres metílico, etílico,
n-propílico e isopropílico;
- 15 15. ácido 9-oxo-15 α (o β)-hidroxi-20-isopropiliden-prost-5-
(cis),13(trans)-dienoico y sus ésteres metílico, etíli-
co, n-propílico e isopropílico y
- 10 16. ácido 9-oxo-15 α (o β)-hidroxi-17 β -metil-20-isopropiliden-
prost-5(cis),13(trans)-dienoico y sus ésteres metílico,
etílico, n-propílico e isopropílico.

Entre estos compuestos preferimos especialmente el
ácido 9-oxo-11 α ,15 α -dihidroxi-20-isopropiliden-prost-5-(cis),
15 13(trans)-dienoico, conocido también como 20-isopropiliden-
PGE₂, que responde a la fórmula (VI):



El disolvente empleado en esta invención es un alquilenglicol o un monoéster del mismo. Son ejemplos de alquilenglicoles adecuados los siguientes: etilenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol, propilenglicol, dipropilenglicol, 1,3-butanodiol, 2,3-butanodiol, 2,4-pentanodiol, hexilenglicol, 2,5-hexanodiol, 2,4-heptanodiol, polietilenglicoles 200, 300, 400, 600, 1000, 2000, 4000 y 6000 y polipropilenglicoles 200, 300, 400, 750, 1200, 2000 y 4000. El monoéster empleado es
30 preferiblemente un éster de cualquiera de los alquilenglicol-

1 les mencionados con un ácido alifático inferior, por ejemplo monoacetato de etilenglicol o monoacetato de propilenglicol. También es posible utilizar copolímeros de bloque de los polietilenglicoles y polipropilenglicoles antes citados.

5 Cualquiera de estos alquilenglicoles y monoésteres pueden ser empleados por sí solos y también puede emplearse una mezcla de dos o más cualesquiera de ellos.

10 Entre los alquilenglicoles y los monoésteres antes ilustrados, preferimos especialmente el propilenglicol y los polietilenglicoles 200, 300 y 400; estos compuestos forman fácilmente soluciones y presentan buenas tolerancias fisiológicas.

15 Algunos de los alquilenglicoles y sus monoésteres que pueden ser utilizados en esta invención son líquidos a las temperaturas normales mientras que otros son sólidos. Cuando el alquilenglicol o sus monoésteres son líquidos a las temperaturas normales, la solución de esta invención puede formarse fácilmente disolviendo la PGE en aquél de la misma manera que cualquier otro sólido se disuelve en un líquido que sea disolvente del sólido. Cuando el alquilenglicol o sus monoésteres son sólidos a las temperaturas normales, el método preferido de formar la solución consiste en disolver la PGE en una solución acuosa del alquilenglicol o en su monoéster o agregar agua a una mezcla de la PGE y el alquilenglicol o el monoéster y después liofilizar la solución acuosa resultante.

25
30 Alternativamente, cuando el alquilenglicol o sus monoésteres son sólidos a las temperaturas normales, puede formarse una solución calentando el alquilenglicol o sus monoésteres para fundirlos y después disolviendo la PGE en el gli-

1 col fundido. La solución resultante se enfría después a la
temperatura de almacenamiento para formar una solución só-
lida. La temperatura a la cual se calienta el glicol o su
5 monoéster depende evidentemente de su punto de fusión pero
también debe tenerse en cuenta la estabilidad de la PGE con
la temperatura. Se prefiere que la solución fundida que con-
tiene la PGE se encuentre aproximadamente a la temperatura
mínima necesaria para fundir y que se mantenga a esa tempe-
ratura durante el tiempo mínimo necesario. Este procedimiento
10 es especialmente útil con los polietilenglicoles 2000, 4000
y 6000 como disolvente glicólico.

No existe ninguna limitación particular sobre la
concentración de la PGE en la solución, aunque naturalmente
la concentración máxima dependerá de la solubilidad de la
15 PGE en el alquilenglicol o monoéster seleccionados. Sin em-
bargo, por razones prácticas y económicas, se prefiere disol-
ver en el alquilenglicol o en su monoéster una cantidad de
PGE suficiente para dar una concentración final de PGE com-
prendida aproximadamente entre 10 y 1000 y por mililitro
20 de la composición final y preferiblemente alrededor de 100 y/ml.

La invención es ilustrada además mediante los siguien-
tes ejemplos no limitativos. En estos ejemplos, la actividad
residual de la PGE en solución, después de envejecer, fué
determinada mediante el siguiente ensayo biológico.

25 Una muestra de un músculo bronquial escindido de un
cobaya se contrae con histamina. Después la muestra de múscu-
lo bronquial se mantiene a 36°C y se suspende en solución de
Tyrode aireada con una mezcla gaseosa formada por 95 % en
volumen de O₂ y 5 % en volumen de CO₂ y se mide su tensión.
30 Se agrega histamina a la solución hasta una concentración

1 final de 10^{-5} g/ml y, después de que la contracción de la
muestra de músculo escindido se ha hecho constante, se agrega
la muestra de ensayo deseada para determinar la concentra-
ción requerida para una relajación del 50 %. La actividad
5 residual se registra como porcentaje de la actividad después
de envejecer durante 4 semanas a 40°C sobre la actividad de
una muestra de ensayo inicial.

EJEMPLOS 1 a 11

10 En una vasija de 1 litro se introducen 100 mg de
la prostaglandina E indicada en la Tabla I y después se agre-
ga el disolvente indicado en la Tabla I en cantidad suficien-
te para llegar a un volumen total de 1 litro. Las actividades
de las soluciones resultantes se miden antes y después de
mantener a 40°C durante 4 semanas. Los resultados están re-
sumidos en la Tabla I.
15

TABLA I

Ej. n°	PGE	Disolvente	Actividad re- sidual (%)	
1	PGE ₂	PEG 400	95	
20	2	PGE ₂	propilenglicol	90
	3	20-isopropiliden-PGE ₂	PEG 400	100
	4	20-isopropiliden-PGE ₂	propilenglicol	100
	5	20-isopropiliden-PGE ₂	dietilenglicol	90
	6	20-isopropiliden-PGE ₂	PEG 200	100
25	7	20-isopropiliden-PGE ₂	hexilenglicol	95
	8	20-isopropiliden-PGE ₂	monoacetato de etilenglicol	95
	9	20-isopropiliden-PGE ₂	PPG 400	100
	10	20-isopropiliden-PGE ₂	dipropilenglicol	95
	11	20-isopropiliden-PGE ₂	PEG 300	100
30	Con- trol	20-isopropiliden-PGE ₂ etanol		30

1 Abreviaturas:

PGE = prostaglandina E

PEG = polietilenglicol

PPG = polipropilenglicol

5 20-isopropiliden-PGE₂ es el compuesto de fórmula (VI) da-
da anteriormente.

10 En la tabla puede observarse que las soluciones que uti-
lizan los alquilenglicoles y sus monoésteres como disolven-
tes de esta invención son considerablemente más estables
que los que utilizan el disolvente de la técnica anterior,
etanol. Los disolventes de esta invención también pueden
compararse favorablemente con otros disolventes de la téc-
nica anterior. Por ejemplo, la publicación provisional de
15 la patente japonesa n°145.515/75 describe el uso de t-buta-
nol como disolvente y este presenta una actividad residual
de 62-83 % al cabo de 2 semanas a 50°C; el envejecimiento
durante 2 semanas a 50°C es esencialmente equivalente al
envejecimiento durante 4 semanas a 40°C. Por consiguiente,
puede deducirse que los disolventes de esta invención tam-
20 bién son considerablemente superiores al t-butanol.

EJEMPLO 12

25 En una vasija de 1 litro se introducen 100 mg de 20-iso-
propiliden-PGE₂. Se añaden 50 g de polietilenglicol 6000 y
después se agrega agua destilada hasta un volumen total de
1 litro. La solución resultante se divide en viales y des-
pués se liofiliza por un método convencional. La preparación
así formada presenta una actividad residual del 75 % al ca-
bo de 4 semanas a 40°C.

30 Investigando la solución liofilizada, se halló que

1

contenía trazas residuales de agua, indicando que el secado no había sido completo. Se creyó que estas trazas de agua habían destruído parcialmente la actividad de la prostaglandina y habían dado lugar al valor relativamente bajo de la actividad residual. En consecuencia, se repitió el experimento teniendo mucho cuidado de eliminar la totalidad del agua durante la liofilización. Esta vez la actividad residual fué del 90 % al cabo de 4 semanas a 40°C. De esta manera se pone de manifiesto la importancia de secar por completo.

5

10

EJEMPLO 13

15

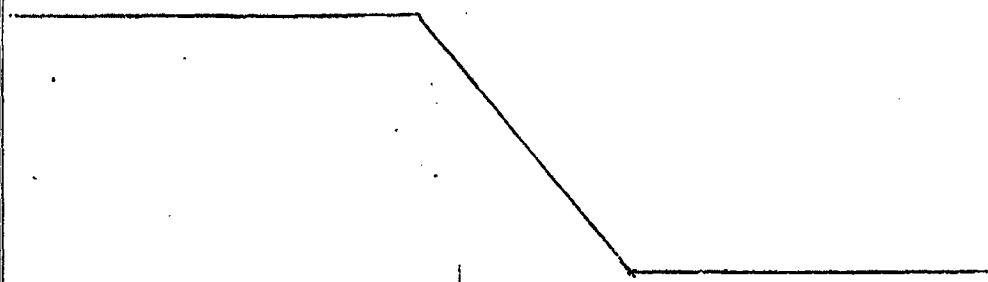
Se funde a 60°C 1 kg de polietilenglicol 4000 y después se disuelven en el fundido 100 mg de 20-isopropilideno-PGE₂. La solución resultante se enfría y se divide finamente para formar un polvo. Este polvo presenta una actividad residual del 90 % después de 4 semanas a 40°C.

20

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

25

30



1

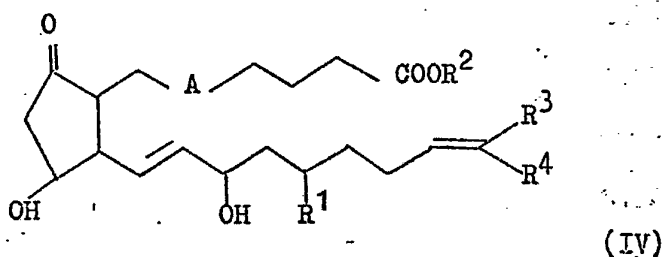
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de composiciones de prostaglandina E con mayor estabilidad, caracterizado por formar una solución de la prostaglandina E en un alquilenglicol o en un monoéster del mismo.

5

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado porque dicha prostaglandina E es un compuesto de fórmula (IV):

10



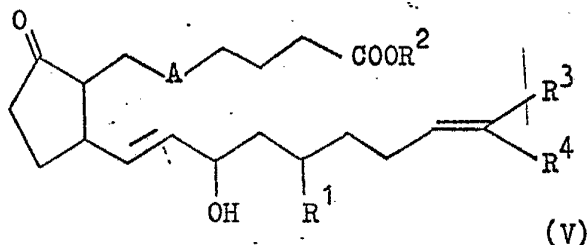
15

donde A representa un grupo etileno o un grupo cis-vinileno; R¹ y R² son iguales o diferentes y cada uno de ellos representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; R³ y R⁴ son iguales o diferentes y cada uno de ellos representa un grupo alquilo inferior.

20

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado porque dicha prostaglandina E es un compuesto de fórmula (V):

25



30

donde A representa un grupo etileno o un grupo cis-vinileno; R¹ y R² son iguales o diferentes y cada uno de ellos representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior y R³ y R⁴ son iguales o diferentes y cada uno de ellos repre-

1 senta un grupo alquilo inferior.

5 4. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado porque dicha prostaglandina E es el ácido 9-oxo-11 α ,15 α -dihidroxi-20-isopropiliden-prost-5(cis),13(trans)-dienoico.

10 5. Un procedimiento según cualquiera de las precedentes reivindicaciones, caracterizado porque dicho alquilenglicol o el monoéster del mismo es etilenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol, propilenglicol, dipropilenglicol, 1,3-butanodiol, 2,3-butanodiol, 2,4-pentanodiol, hexilenglicol, 2,5-hexanodiol, 2,4-heptanodiol, monoacetato de etilenglicol, monoacetato de propilenglicol, polietilenglicol, 200, 300, 400, 600, 1000, 2000, 4000 o 6000 o polipropilenglicol 200, 300, 400, 750, 1200, 2000 o 4000.

15 6. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque dicho alquilenglicol es propilenglicol, polietilenglicol 200, polietilenglicol 300 o polietilenglicol 400.

20 7. Un procedimiento según cualquiera de las precedentes reivindicaciones, caracterizado porque el alquilenglicol o el monoéster del mismo es líquido a las temperaturas normales y la solución se forma disolviendo la prostaglandina E en el alquilenglicol líquido o en su monoéster líquido.

25 8. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque el alquilenglicol o su monoéster es sólido a las temperaturas normales y la solución se forma preparando una solución acuosa que contiene la prostaglandina E y el alquilenglicol o su monoéster y después liofilizando la solución acuosa.

30 9. Un procedimiento según la Reivindicación 8, caracterizado porque el alquilenglicol o el monoéster del mismo es sólido a las temperaturas normales y la solución se forma preparando una solución acuosa que contiene la prostaglandina E y el alquilenglicol o su monoéster y después liofilizando la solución acuosa.

1 terizado porque la solución acuosa se forma disolviendo el
alquilenglicol o su monoéster en agua y después disolvien-
do la prostaglandina E en la solución resultante.

5 10. Un procedimiento según cualquiera de las Reivin-
dicaciones 1 a 6, caracterizado porque el alquilenglicol o
su monoéster son sólidos a las temperaturas normales y la
solución se forma fundiendo el alquilenglicol o su monoés-
ter, disolviendo en el fundido la prostaglandina E y enfrian-
do la solución resultante.

10 11. Un procedimiento según la Reivindicación 10,
donde el alquilenglicol es polietilenglicol 2000, 4000 o
6000.

15 12. Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita
por: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPOSICIONES
DE PROSTAGLANDINA E CON MAYOR ESTABILIDAD.

20 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
Presente memoria descriptiva que consta de dieciseis pá-
ginas mecanografiadas.

Madrid, 12 de Mayo de 1.978

BERNARDO UNGRIA

[Handwritten signature]

25

30