

20 NOV. 1978



ESPAÑA

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

(11) NÚMERO	469908	(10) A1
(21) FECHA DE PRESENTACION	16-5-78	

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NÚMERO		
P 26 18 2694	27-4-76	R.F.A.

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	A23K 1/17	Nº 458.058

(54) TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO DE UTILIZACION DE SALINOMICINA"

(71) SOLICITANTE (S)

HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT (HOE 76/F 081 Div.)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

D-6230 Frankfurt/Main 80, República Federal Alemana

(72) INVENTOR (ES)

Dr. Günter Dost y Dr. Fritz Bauer

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 69.076)

ABV./

BAD ORIGINAL

El presente invento concierne a la utilización de salinomicina en el caso de animales domésticos sin digestión de celulosa en la panza, especialmente en el caso de cerdos, para la profilaxia y la terapia de perturbaciones en la zona del tracto gastrointestinal por infecciones bacterianas así como para lograr un crecimiento mejorado y un aprovechamiento mejorado de los piensos. Conciérne además a los agentes que contienen salinomicina, que han de ser administrados por vía oral a estos animales, así como también a un procedimiento para su preparación.

Las infecciones gastrointestinales desempeñan un importante papel en el caso de animales domésticos y sobre todo en el caso de animales jóvenes, tales como cochinitos, y conducen a considerables pérdidas económicas. Variaciones de la flora gastrointestinal causadas por un cambio del pienso, pero también los agentes patógenos de enfermedades, bacterianos, específicos, son de importancia etiológica y conducen clínicamente a enfermedades de diarrea. Es especialmente temida y ligada con grandes pérdidas la disenteria porcina causada por *Treponema Hyodysenteriae*.

Se emplean desde hace muchos años numerosos antibióticos y agentes quimioterapéuticos para la profilaxia y la terapia de estas infecciones gastrointestinales,

pudiéndose mencionar, sobre todo, tetraciclinas, antibióticos de aminoglicósidos, antibióticos de macrolidas, nitrofuranos, 5-nitroimidazoles y acridinas. Con frecuencia, el éxito es insatisfactorio, ya que se han formado cepas de agentes patógenos cada vez más resistentes y debido a que sobre todo precisamente el *Treponema hyodysenteriae* no es afectado o no lo es suficientemente por los agentes terapéuticos conocidos.

Se ha encontrado ahora que la salinomicina posee un efecto especialmente bueno contra enfermedades de diarrea en animales domésticos sin digestión de celulosa en la panza, influye mejor sobre los agentes patógenos de la disenteria porcina que los preparados hasta ahora utilizados, y además de ello desarrolla un notable efecto favorecedor del crecimiento.

Como sales y ésteres fisiológicamente compatibles, que pueden emplearse de acuerdo con el invento en lugar de salinomicina o conjuntamente con ella, entran por ejemplo en consideración sales de metales alcalinos, especialmente sales de sodio, potasio o amonio, sales de metales alcalino-térreos, especialmente sales de magnesio o calcio, y ésteres alcohólicos, especialmente los de 1 a 8, preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono, así como el éster bencílico.

Como animales domésticos sin digestión de celu-

losa en la panza entran en consideración preferiblemente animales útiles en ganadería, especialmente mamíferos, y preferiblemente cerdos.

La salinomicina, sus sales y sus ésteres se describen por ejemplo en la patente británica número 1.378.413 así como en la DT-OS nº 2.353.998. Allí se menciona también su utilización como agente contra la coccidiosis.

En "The Journal of Antibiotics" XXVII, 11, 814-821 (1974) se describe, entre otras cosas, además el espectro de efectos antibacterianos y la intensidad de efecto de la salinomicina, no resultando en el caso de los microorganismos mencionados ningún efecto digno de mención o sólo un moderado efecto.

Por consiguiente, no podía esperarse la actividad especial para la profilaxia y la terapia de infecciones gastrointestinales en animales domésticos sin digestión de celulosa en la panza, el sobresaliente efecto sobre *Treponema hyodysenteriae*, que es el agente patógeno de la disentería porcina, y también el efecto favorecedor del crecimiento en el caso de animales domésticos sin digestión en la panza.

Para la comprobación del sorprendente efecto sobre *Treponema hyodysenteriae*, este microorganismo fue cultivado de acuerdo con el método de Harris sobre agar

de tripticasa-soja con adición de 5% de sangre de caballo en atmósfera de CO_2/H_2 y en el ensayo de agar perforado utilizando series de diluciones adecuadas, se determinó la concentración inhibitoria mínima de salinomicina en comparación con preparados comerciales especialmente activos en el caso de enfermedades de diarrea.

La Tabla I muestra el superior efecto de la salinomicina.

Tabla 1

	Concentración inhibitoria mínima (CIM), en mcg/ml
Tetraciclina-HCl	50
Oxitetraciclina	100
Eritromicina	>100
Tilosina	>100
Cloruro de 3,6-diamino-10- metil-acridinio	100
Lactato de etacridina	100
Dimetridazol	5
Ipronidazol	2
Salinomicina	0,05

La salinomicina puede ser administrada, para la utilización según el invento, en forma de sustancia pura, como producto bruto o como micelio.

Especialmente en el caso de una adición al pien-

so puede ser ventajoso por razones comerciales emplear no la sustancia pura, sino el micelio.

Es posible agregar los agentes utilizados de acuerdo con el invento, por ejemplo, al pienso de complemento o al pienso único, o también sólo a una parte de la ración diaria. En general se habrá de preferir una adición al pienso único.

Una forma de administración preferida en muchos casos de la sustancia activa es la adición al pienso en forma de un concentrado (mezcla previa). El concentrado puede ser preparado, por ejemplo, mezclando la sustancia activa, el producto bruto o el micelio que contiene sustancia activa, con un excipiente sólido o líquido, fisiológicamente compatible. Como excipiente sólido entran en consideración por ejemplo subproductos de cereales tales como harina residual de trigo, salvado de trigo o salvado de arroz desprovisto de aceite, pero también harina de maíz, harina de soja, Bolus alba o carbonato de calcio. Como excipientes líquidos pueden encontrar utilización soluciones salinas fisiológicas, agua destilada y disolventes orgánicos fisiológicamente compatibles. También es posible añadir sustancias aditivas apropiadas, tales como emulgentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes humectantes o agentes de gelificación. Estos concentrados pueden contener en general aproximadamente 0,5

a aproximadamente 5% de la sustancia activa, pudiendo pasarse también considerablemente por encima o por debajo de la concentración de sustancia activa mencionada, dependiendo de la finalidad de utilización.

En el caso de la administración con piensos se procede convenientemente mezclando un concentrado con el pienso, por ejemplo mediante mezclado, molienda, agitación, sacudimiento etc. Se ha acreditado especialmente para el mezclado la utilización de un concentrado en forma de polvo.

Otra forma de administrar la sustancia activa, consiste en que ésta es añadida por ejemplo como tal o en forma de un concentrado o polvo suspendible al agua potable o a otra bebida, tal como por ejemplo pienso sustitutivo de leche.

En el caso del pienso, al que se ha de agregar de acuerdo con el invento la sustancia activa, se trata de los piensos usuales, tales como por ejemplo cereales, por ejemplo maíz, trigo, cebada, avena así como harina de soja, otras harinas de semillas oleosas, harina de pescado y piensos mixtos preparados a partir de ellos, piensos de complemento o mezclas de sustancias minerales.

El mezclado con el pienso se puede efectuar también administrando a los animales, antes, durante o

después de la alimentación con el pienso, un agente de acuerdo con el invento, por ejemplo en forma de un preparado galénico sólido o líquido, tal como por ejemplo una tableta, cápsula, pasta, un granulado, polvo, bolo, zumo o jarabe, o en forma de un concentrado arriba descrito, administrado directamente por vía oral. De este modo el mezclado con el pienso, importante de acuerdo con el invento, se efectúa inmediatamente después de la administración en el estómago y así se logra de igual modo el efecto de acuerdo con el invento de un aprovechamiento del pienso considerablemente mejorado y de un crecimiento acrecentado.

Especialmente en el caso de un tratamiento o profilaxia adecuado de la diarrea, puede ser especialmente interesante la administración en forma de tales preparados galénicos.

Para la administración en forma de tabletas, cápsulas, pastas, bolos, píldoras, granulados, zumos, jarabes, etc, se pueden agregar las mismas sustancias auxiliares y aditivas, que con conocidas usualmente para preparados galénicos a partir de la técnica farmacéutica. Las sustancias activas pueden ser mezcladas, por ejemplo, con agentes diluyentes en forma de polvos, tales como por ejemplo celulosa microcristalina, azúcar o almidón para rellenar el volumen de la cápsula. La preparación de las

tabletas puede efectuarse también de modo usual añadiendo sustancias tales como por ejemplo celulosa, lactosa, cloruro de sodio, almidón, sustancias tensioactivas tales como laurilsulfato de sodio, eglutinantes tales como gelatina, almidón, dextrina, derivados celulósicos, etc. También para la producción de preparados líquidos se puede hacer uso de las sustancias auxiliares usuales en farmacia, tales como por ejemplo aceites vegetales, coloidón, derivados celulósicos, etc, agentes auxiliares de suspensión o emulgentes, agus, etc. Por ejemplo, una suspensión acuosa de salinomicina puede contener, además de la salinomicina, también producto bruto o micelio molido, carboximetilcelulosa, coloidón 25, Aerosil, sustancias tampones apropiadas y agua.

También son posibles combinaciones con otros antibióticos y agentes quimioterapéuticos tales como por ejemplo sulfonamidas, nitrofuranos, quinoxalin-N-óxidos, 5-nitro-imidazoles, tetraciclinas, antibióticos de aminoglicósidos y macrolidas, flavomicina, y/o virginiamicina o compuestos arsenicales, especialmente para la ampliación del espectro de efectos.

La dosificación, dependiendo de la indicación y del modo de administración, puede ascender a aproximadamente 0,02 a aproximadamente 5,0, preferiblemente de alrededor de 0,2 a alrededor de 2,0 mg de la sustancia activa.

tiva utilizada de acuerdo con el invento por Kg de peso corporal y por día. En el pienso resultan a partir de ello concentraciones de aproximadamente 0,5-500, preferiblemente alrededor de 2-100 g de sustancia activa/tonelada. Los preparados galénicos, dependiendo de la especie de animal y de la edad del mismo, pueden contener por ejemplo aproximadamente 4-400, preferiblemente alrededor de 10-100 mg de sustancia activa por unidad de administración, habiéndose de entender como una unidad de administración, por ejemplo, una tableta, una cápsula, un bolo, etc, concentrados (mezclas previas) por ejemplo con concentraciones de aproximadamente 0,1-10%, preferiblemente de alrededor de 1 a 5%, de sustancia activa. Es posible sin más sobrepasar en casos apropiados los límites de dosificación que se indican.

Los siguientes ejemplos sirven para explicar el invento.

Ejemplo 1

Un ensayo de alimentación en el pienso con salinomicina se llevó a cabo con 78 cochinitillos, que fueron mantenidos en jaulas cada una con 4 (ó 3) animales. Al comienzo del experimento los animales eran de 4 semanas de edad. En cada caso 4 subgrupos formaron un grupo, y se llevaron a cabo los siguientes tratamientos:

1º. Grupo: testigo no tratado

1	2º. Grupo: salinomicina como producto bruto	25 mg/Kg de pienso
	3º. Grupo: salinomicina como producto bruto	50 mg/Kg de pienso
5	4º. Grupo: salinomicina como micelio	50 mg/Kg de pienso
	5º. Grupo: preparado compara- tivo A (5-nitroi- midazol)	50 mg/Kg de pienso
10	El pienso de base tenía la siguiente composi- ción:	
	Harina de pescado	5%
	Pen de linaza molido	5%
	Soja triturada	25%
15	Cebada triturada	50%
	Salvado de trigo	11%
	CaCO_3	2%
	Fosfato de Na-Mg-Ca	1%
	NaCl	0,6%
20	Mezcla de elementos traza	0,2%
	Mezcla vitamínica previa	0,2%
		100 %
	Sustancias nutritivas totales	660
	Proteínas digeribles	19,2%
25	La aparición de diarreas en las tandas indivi-	

duales (subgrupos) fue registrada en los intervalos de ensayo, cada uno de 14 días, y a lo largo de todo el espacio de tiempo de ensayo de 56 días. En la Tabla 2 se indican los "días de diarrea" de cada grupo de ensayo de modo absoluto y en forma de porcentaje de los días de ensayo correspondientes. De un total de 224 días de ensayo, apareció por ejemplo diarrea en los animales testigo en 185 días (= 82,6%), por el contrario en el grupo de ensayo con 50 mg de salinomicina (en forma de micelio) por Kg de pienso sólo apareció en 24 días (= 10,7%). Se muestra mediante salinomicina una muy buena influencia sobre la frecuencia de diarrea dependiente de la dosis en comparación con el grupo testigo no tratado y con un preparado comparativo.

Ejemplo 2

Un ensayo de alimentación en el pienso con salinomicina en forma de producto bruto se llevó a cabo con 46 cochinitos tempranamente destetados (4 semanas de edad), que fueron mantenidos en subgrupos de 3 ó 4 animales.

Peso inicial: promedio 9,8 Kg. Como pienso de base sirvió la ración de pienso que se indica en el Ejemplo 1.

Cuatro subgrupos, en conjunto con 15 animales, formaron el grupo testigo no tratado. Cuatro subgrupos,

en total con 16 animales, recibieron en el pienso 25 mg/Kg de salinomocina en forma de producto bruto, y cuatro subgrupos, en total con 15 animales, recibieron 50 mg de salinomocina por Kg de pienso en forma de producto bruto. La duración del ensayo fue de 8 semanas, con pesadas individuales a intervalos de 2 semanas.

Resultados

La Tabla 3 muestra a título comparativo los aumentos de peso y el aprovechamiento del pienso en el grupo testigo y en los grupos de ensayo. Las mejoras logradas mediante 25 mg de salinomocina por Kg de pienso pudieron ser confirmadas estadísticamente con una significancia de 99%, y las logradas mediante 50 mg de salinomocina por Kg de pienso incluso con una significancia de 99,9%.

Tabla 2: Ensayo de cochinitos S 83/75 para experimentar la frecuencia de diarrea

tandas de 14 días de ensayo = 56 días por intervalo de ensayo (=100%)
 intervalos de ensayo de 56 días = en total 224 días (=100%).

Grupo nº	Tanda nº	Número de animales	Frecuencia de diarrea en días de ensayo o porcentaje	Frecuencia de diarrea en días de ensayo o porcentaje							
				1ª y 2ª semana	3ª y 4ª semana	5ª y 6ª semana	7ª y 8ª semana	1ª hasta 8ª semana			
estigo	1	15	días	33	49	54	49	185/224			
	12										
	25		%	58,9	87,5	96,4	87,5	82,6			
	34										
Salinomicina como producto bruto. Dosis 25 ppm	2	16	días	27	26	39	43	135/224			
	11										
	24		%	46,2	46,6	69,6	76,8	60,3			
	35										
Salinomicina como producto bruto. Dosis 50 ppm	3	15	días	7	7	16	13	43/224			
	14										
	36		%	12,5	12,5	26,6	23,2	19,1			

Tabla 2.- (Continúa)

Grupo n.º	Tanda n.º	Número de animales	Frecuencia de diarrea en días de ensayo o porcentaje							
			1ª y 2ª semana	3ª y 4ª semana	5ª y 6ª semana	7ª y 8ª semana	1ª hasta 8ª semana			
alomicina como micelio al 10%. Dosis 50 ppm	4	16	11	3	4	6	24/224			
	13									
26	19,6		5,4	7,1	10,7	10,7				
31										
1 (5-nitroimidazol) Dosis 50 ppm	6	16	20	22	41	39	122/224			
	15									
	22		35,7	39,3	73,2	69,6	54,5			
	23									

Tabla 3: Efecto de salinomicina (como producto bruto) sobre el crecimiento y el aprovechamiento del pienso en cochinitillos tempranamente destetados (4 semanas de edad).

Semanas de ensayo	Testigo peso inicial 9,8 Kg n=15 absoluto	Salinomicina 25 ppm		Salinomicina 50 ppm	
		peso inicial n = 16 abs.	rel. %	peso inicial 9,8 Kg n = 15 abs.	rel. %
2	2,3	2,4	104,3%	2,4	104,3%
4	6,7	7,0	104,6	7,2	107,5
6	12,6	13,0	103,3	13,8	109,8
8	20,5	21,3	103,8 ⁺⁺	22,2	108,2 ⁺⁺⁺
2	164	171	-	171	-
4	239	250	-	257	-
6	307	317	-	337	-
8	366	380	-	396	-
Aumentos de peso por animal en Kg.					
Aumentos diarios de peso por animal en g					

Tabla 3.- (Continúa)

	Semanas de ensayo	Testigo peso inicial 9,8 Kg n=15 absoluto	Salinomicina 25 ppm		Salinomicina 50 ppm	
			peso inicial n = 16 abs.	rel.	peso inicial n = 15 abs.	rel.
Aprovechamiento del pienso. por animal	2	1,983	1,900	95,8%	1,900	95,8%
	4	1,881	1,800	95,7	1,750	93,0
	6	1,860	1,802	96,9	1,698	91,3
	8	1,972	1,898	96,2 ⁺⁺	1,821	92,3 ⁺⁺⁺

++ = significancia de 99%.

+++ = significancia de 99,9%.

Ejemplo 3

Un ensayo de alimentación en el pienso con salinomicina en forma de micelio se llevó a cabo con 47 cochinitillos tempranamente destetados (4 semanas de edad), que fueron mantenidos en subgrupos de 4 ó 3 animales. El peso inicial era en promedio de 9,8 Kg. Como pienso de base sirvió la ración de pienso que se indica en el Ejemplo 1.

Cuatro subgrupos, en conjunto con 15 animales, formaron el grupo testigo no tratado. Cuatro subgrupos, en total con 16 animales, recibieron en el pienso 50 mg/Kg de salinomicina en forma de micelio y cuatro subgrupos, en total con 16 animales, recibieron 50 mg de un preparado comparativo A (5-nitroimidazol) por Kg de pienso. La duración del ensayo fue de 8 semanas, con pesadas individuales a intervalos de 2 semanas.

Resultado

La Tabla 4 muestra a título comparativo los aumentos de peso y el aprovechamiento del pienso en los grupos individuales. La mejora del desarrollo de peso mediante 50 mg/Kg de salinomicina por Kg de pienso es confirmada estadísticamente con una significancia de 99,9% después de 8 semanas de duración del ensayo, y la mejora del aprovechamiento del pienso es confirmada con una significancia de 99%. El efecto del preparado comparativo, por

el contrario, no puede ser confirmado.

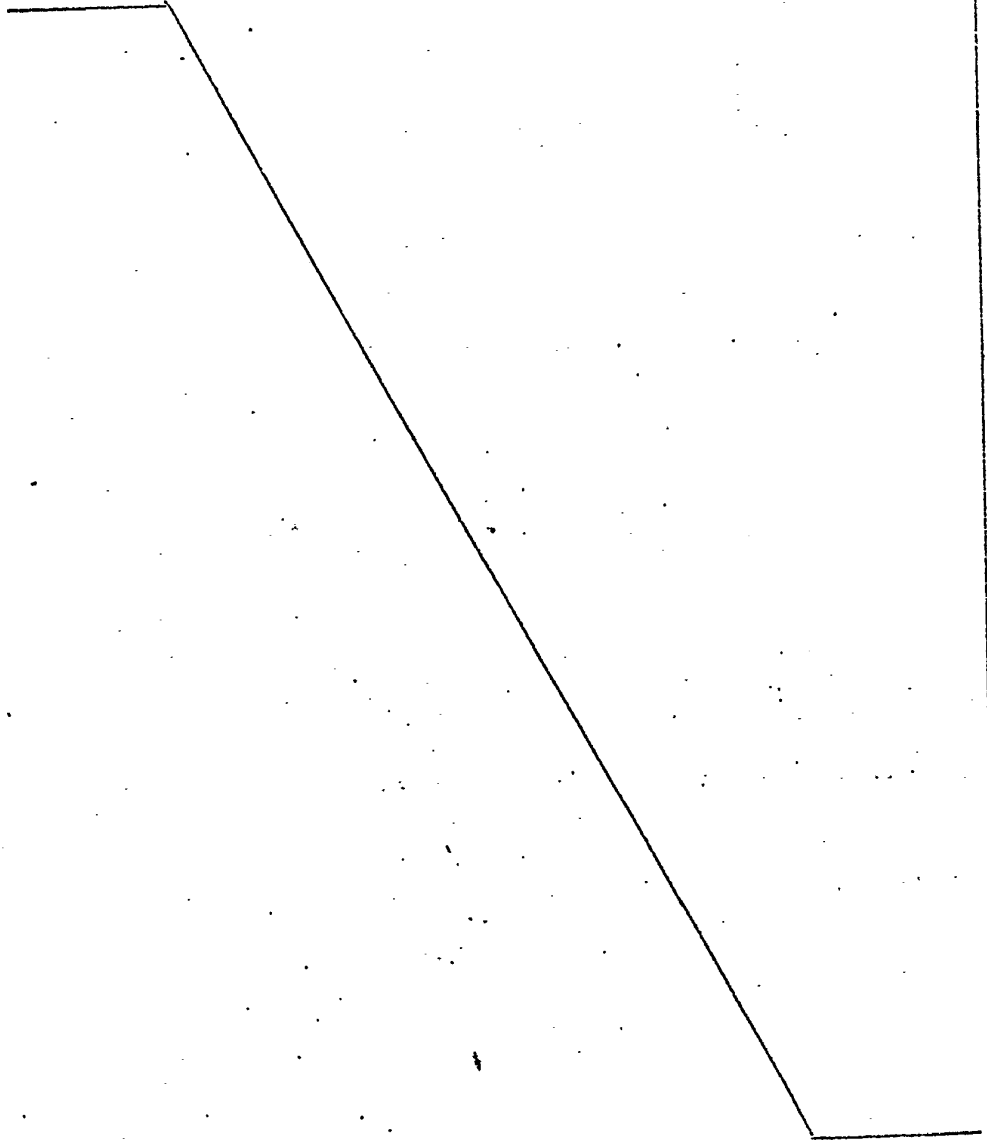


Tabla 4: Efecto de salinomicina (como micelio) sobre el crecimiento y aprovechamiento de pienso en cochinitos tempranamente destetados. (4 semanas de edad).

	Semanas de ensayo	Testigo peso inicial 9,8 Kg n=15 absoluto	Salinomicina 50 ppm		Preparado A	
			peso inicial n = 16	absoluto relativo	50 ppm n = 16	absoluto relativo
Aumentos de peso por animal en Kg	2	2,3	2,3	100,0%	2,5	109,1%
	4	6,7	7,3	109,2	7,0	104,6
	6	12,6	13,6	108,1	13,2	104,9
	8	20,5	22,0	107,4 ⁺⁺⁺	20,9	101,9
Aumentos diarios de peso por animal en G.	2	164	164	-	179	-
	4	239	261	-	250	-
	6	307	332	-	322	-
	8	366	393	-	373	-

Tabla 4.- (Continúa)

	Semanas de ensayo	Testigo peso inicial 9,8 Kg n=15 absoluto	Salinomicina 50 ppm		Preparado A	
			peso inicial n = 16 absoluto	relativo	50 ppm n = 16 absoluto	relativo
Aprovechamiento del pienso por animal	2	1,983	1,983	100,0%	1,824	92,0%
	4	1,881	1,726	91,8	1,800	95,7
	6	1,860	1,723	92,6	1,775	95,4
	8	1,972	1,837	93,2 ⁺⁺	1,934	98,1

++ = significancia de 99%.

+++ = significancia de 99,9%.

1

REIVINDICACIONES

5

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10

1^a.- Procedimiento de utilización de salinomicina para la administración por vía oral a animales domésticos sin digestión de celulosa en la panza.

15

2^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, caracterizado porque se emplea la salinomicina para la profilaxia y la terapia de enfermedades de diarrea en el caso de animales domésticos, especialmente de cerdos.

20

3^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, caracterizado porque la salinomicina está en forma de sustancia activa para mejorar el crecimiento y el aprovechamiento del pienso en el caso de animales domésticos, especialmente de cerdos.

25

4^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1^a a 3^a, caracterizado porque se emplea salinomicina en forma de sus sales y/o ésteres fisiológicamente compatibles.

5^a.- Procedimiento según la reivindicación 4^a, caracterizado porque como sales se emplean sales de metales alcalinos o alcalino-térreos.

1 6^a.- Procedimiento según la reivindicación 5^a,
caracterizado porque como sales de metales alcalinos se
emplean las sales de sodio, potasio o amonio, y como sales
de metales alcalino-térreos se emplean las sales de magne-
5 sio o calcio.

 7^a.- Procedimiento según la reivindicación 4^a,
caracterizado porque como ésteres se emplean ésteres alcohó-
licos o el éster bencílico.

 8^a.- Procedimiento según la reivindicación 7^a,
10 caracterizado porque como ésteres alcohólicos se emplean
los de 1 a 8, preferiblemente 1 a 4, átomos de carbono.

 9^a.- Procedimiento según las reivindicaciones
1^a a 3^a, caracterizado porque se emplea salinomicina en
forma de micelio, producto bruto o sustancia pura.

15 10^a.- Procedimiento según las reivindicaciones
1^a a 9^a, caracterizado porque la sustancia activa se emplea
en el pienso único o en el pienso de complemento.

 11^a.- Procedimiento según la reivindicación
20 10^a, caracterizado porque la sustancia activa es añadida
en forma de un concentrado.

 12^a.- Procedimiento según las reivindicaciones
1^a a 9^a, caracterizado porque la sustancia activa es emplea-
da en forma de concentrado líquido o sólido, (mezcla pre-
via).

25 13^a.- Procedimiento según las reivindicaciones

1 1^a a 9^a, caracterizado porque la sustancia activa es adminis-
trada con el agua potable, con otra bebida o con piensos lí-
quidos.

5 14^a.- Procedimiento según las reivindicaciones
1^a a 9^a, caracterizado porque la sustancia activa es emplea-
da en forma de preparados galénicos sólidos o líquidos, a ad-
ministrar por vía oral, preferiblemente tabletas, cápsulas,
bolos, granulados, polvos, pastas, zumos o jarabes.

10 15^a.- Procedimiento según las reivindicaciones
1^a a 14^a, caracterizado porque la concentración de salino-
micina, eventualmente en forma de sus sales o ésteres, es
de aproximadamente 0,02 mg-5,0 mg por Kg de peso corporal
y día.

15 16^a.- Procedimiento según la reivindicación
15^a, caracterizado porque la concentración de sustancia
activa en un pienso es de aproximadamente 0,5-500 g de sus-
tancia activa/tonelada.

20 17^a.- Procedimiento según la reivindicación
15^a, caracterizado porque la concentración de sustancia
activa de un concentrado (mezcla previa) es de aproximada-
mente 0,1-10%.

25 18^a.- Procedimiento según la reivindicación
15^a, caracterizado porque la concentración de sustancia
activa en un preparado galénico es de aproximadamente 4-400
mg por unidad de administración.

1 19^a.- Procedimiento de utilización de salino-
micina.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que
antecede y para los fines que se han especificado.

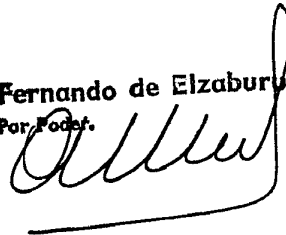
5 Esta Memoria consta de veinticinco hojas es-
critas a máquina por una sola cara.

Madrid, 16. MAY 1978

P.A.

10

Fernando de Elizaburu
Por. Fodet.



11058

JL/