



19 ES	21	NUMERO 472.411	20 A3
22		FECHA DE PRESENTACION 7 Agosto 1978	

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

PATENTE DE INTRODUCCION

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL A61L
64 TITULO DE LA INVENCIÓN "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UNA PELICULA MEDICINAL OPTALMOLOGICA"	
66 PATENTE EXTRANJERA U OTRA FUENTE DE INFORMACION Patente de EE.UU., pres. 1-11-1972, Nº 3935303	
71 SOLICITANTE (S) 1) GENNADY LVOVICH KHROMOV, 2) ANATOLY BORISOVICH DAVYDOV, 3) JURY FEDOROVICH MAICHUK y 4) INNA FEDOROVNA TISCHINA (0802 P1/76 76129-X-67)	
DOMICILIO DEL SOLICITANTE 1), 2) y 3) en Moscú y 4) en Moskovskaya oblast, todos en la URSS.	
72 INVENTOR (ES)	
73 TITULAR (ES)	
74 REPRESENTANTE DON OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ (P.-69.631)	

1 Este invento se refiere a una nueva base para preparaciones medicinales oftalmológicas y a nuevas preparaciones de películas medicinales oftalmológicas.

5 La base polímera soluble biológicamente, descrita para preparaciones medicinales oftalmológicas, biológicamente compatible con los tejidos del ojo, está destinada al tratamiento terapéutico de varias enfermedades en la práctica oftalmológica y para asegurar una acción prolongada de las preparaciones medicinales. Se emplea una nueva película medicinal oftalmológica en oftalmología como remedio terapéutico.

10 Se conocen películas polímeras para empleo con fines médicos. Estas son en su mayor parte películas biológicamente inactivas, empleadas como membranas en aparatos médicos (aparatos para la circulación extracorpórea de la sangre, tal como riñón artificial, corazón artificial, etc) y empleadas también en el tratamiento pre y post-operatorio de las superficies de heridas. Estas películas son biológicamente inertes con respecto a los tejidos del cuerpo vivo, 20 y no están expuestas ni a disolverse ni a ser asimiladas bajo la acción de los sustratos de los tejidos líquidos.

25 Solamente son conocidas películas solubles, asimilables o biológicamente compatibles que se emplean en el tratamiento de quemaduras de la piel. Son películas sobre la base de biopolímeros naturales, tales como colágeno o gelatina.

También se conoce una película polímera insoluble basada en alcohol polivinílico que es un vehículo para la administración de una preparación medicinal en la cavidad conjuntiva, y que se retira de la cavidad después que

1 ha sido absorbido el ingrediente activo. La desventaja de dicha película polímera insoluble reside en que se hincha en las lágrimas lo que origina irritación de la mucosa del ojo.

5 La bibliografía no contiene una descripción de películas polímeras biológicamente solubles empleadas en la práctica oftalmológica.

De acuerdo con el invento, la base para las preparaciones medicinales oftalmológicas consiste en un homopolímero de acrilamida que tiene un peso molecular de 30.000 a 1.000.000 y/o un copolímero de acrilamida con compuestos no saturados, que tiene un peso molecular de 20.000 a 500.000 y que contiene de 10 a 90% uniones de acrilamida.

10

Dicha base debe contener preferiblemente N-vinilpirrolidona, N-vinil-caprolactama, acrilato de etilo, acrilato de butilo o acetato de vinilo como compuestos no saturados.

15

La base puede ser una solución acuosa al 0,1% a 20% de un homopolímero de acrilamida y/o un copolímero de acrilamida, con compuestos no saturados, que tiene un peso molecular de 20.000 a 500.000 y que contienen uniones de acrilamida en la cantidad de 10 a 90%.

20

Dicha base puede ser también una solución acuoso-alcohólica al 0,1-30% de un homopolímero de acrilamida, que tiene un peso molecular de 30.000 a 1.000.000 y/o un copolímero de acrilamida con compuestos no saturados, copolímero que tiene un peso molecular de 20.000 a 500.000 y que contienen uniones de acrilamida en la cantidad de 10 a 90%. Debe emplearse preferiblemente como solución acuoso-alcohólica una solución acuoso-etanólica al 30 a 70%. La nueva

25

30

1 base puede emplearse en la fabricación de una nueva prepara
ción medicinal, esto es, una película oftalmológica medici-
nal que contiene diversos ingredientes activos, tales como
5 preparaciones mióticas, midriáticas, de sulfanilamidas, an-
tibióticas, anestésicas, antivirales y puede también emplear
se para preparar soluciones oftalmológicas medicinales.

La película oftalmológica medicinal, de acuerdo
con el invento es una placa oblonga de 6-9 mm de longitud,
3-5 mm de ancho, 0,2 - 0,6 mm de espesor, que consiste en
10 un homopolímero de acrilamida que tiene un peso molecular
de 30.000 a 1.000.000 y/o un copolímero de acrilamida con
compuestos no saturados, siendo el peso molecular del copo-
límero de 20.000 a 500.000 y que contiene uniones de acryla
mida en la cantidad de 10 a 90%, y el ingrediente activo se
15 leccionado de: 3-etil-4(1-metil-5-imidazolil)-tetrahidrofu-
ran-2-ona, atropina, 3-metoxi-6-sulfanilamidopiridazina, β -
-dimetilaminoetil-p-butylaminobenzoato, neamina o 5-yodo-2-
-desoxiuridina. Dicha película medicinal oftalmológica debe
contener preferiblemente de 2 a 15 mg de 3-etil-4(1-metil-5-
20 -imidazolil)-tetrahidrofuran-2-ona, o no más que 3 mg de
atropina, o no más que 15 mg de 3-metoxi-5-sulfanilamidopi-
ridazina, o no más de 10 mg de β -dimetilaminoetil-p-butyl
aminobenzoato, o no más de 5.000 unidades de neamina, o des
de 0,5 a 2 mg de 5-yodo-2-desoxiuridina. Según el ingredien
25 te activo particular contenido en la película oftalmológica,
ésta puede emplearse en el tratamiento de infecciones vira-
les bacterianas y algunos cambios patológicos del ojo.

En algunos casos, el empleo de las películas me

1 dicinales oftalmológicas, debido a su acción prolongada, ex-
cluye las inyecciones subconjuntivas de preparaciones medicina-
les. Las películas medicinales oftalmológicas se emplean en
5 glaucoma de diversas formas, trombosis de la vena central
de la retina, atrofia del nervio óptico, para dilatar la pu-
pila y en la parálisis de acomodación, en el tratamiento de
queratitis, iritis, iridociclitis, úlceras de la córnea, tra-
coma, queratitis herpética, uveítis e infecciones adenovi-
10 rales, en extracción de objetos extraños y en diversas in-
tervenciones operativas. Después que la película medicinal
oftalmológica ha sido introducida en la cavidad conjuntiva,
se disuelve y es asimilada rápidamente, dependiendo la velo-
cidad de estos procesos de la estructura y la composición
de la base polímera.

15 Los ensayos experimentales médicos, toxicológicos
y farmacéuticos de las películas medicinales oftalmológicas,
que contienen los ingredientes activos antes citados, han
revelado ventajas de estas películas sobre preparaciones me-
dicinales en otras formas medicinales. Es imposible asegu-
20 rar dosificaciones exactas de las preparaciones empleadas
en las diversas formas medicinales oftalmológicas conocidas,
tales como soluciones o unguentos. Por ejemplo, si una solu-
ción se administra en forma de gotas, la variación de una
dosis de 0,05-0,1 ml es tan grande como del 30 al 40%, lo
25 que es debido a la pérdida de una preparación de 1.000.000
con las lágrimas (intensificándose la lacrimación por adminis-
tración de la preparación), o simplemente debido al rebose
en el párpado del ingrediente, esto es, el imidazolil-tetra-
hidrofurán.

30 Cuando se administra una preparación medicinal

1 en forma de una película, la lacrimación intensificada en
el primer momento después de la administración solamente fa-
cilita la humectación de la película y promueve su disolu-
ción. Esto retiene la preparación en el ojo y la variación
5 de la dosis (es decir, el error de dosificación) se anula
prácticamente, lo que es muy importante, especialmente cuan-
do se emplean preparaciones medicinales fuertes. Además, el
empleo de películas polímeras biológicamente solubles en el
tratamiento de enfermedades de los ojos disminuye el número
10 de sesiones a una por día (en irritaciones) o a una cada
dos días, en lugar de 5 a 8 aplicaciones de la preparación
medicinal en forma de gotas o ungüentos. Debido a la acción
prolongada de las películas medicinales, la metodología de
la terapia se simplifica notablemente, y los pacientes y el
15 personal médico se liberan de las sesiones frecuentes. El
consumo de la preparación medicinal disminuye, el peligro
de efectos secundario se hace mínimo y se acorta la duración
del tratamiento.

20 Las películas oftalmológicas medicinales han si-
do ensayadas clínicamente. Fueron películas sobre la base
antes mencionada, que contenían ingredientes activos tales
como 3-etil-4-(1-metil-5-imidazolil)-tetrahidrofurán-2-ona
o atropina, o 3-metoxi-6-sulfanilamidopiridazina, o (3-dime-
tilaminoetil-p-butilaminobenzoato o neamina o 5-yodo-2-deso-
25 xiuridina. Las preparaciones se ensayaron en 250 pacientes
con diversas enfermedades de los ojos (conjuntivitis, quera-
titis, iridocilcitis, erosión córnea, queratitis herpética,
queratouveitis etc). Las películas se aplicaron una vez al
día en la parte anterior de la cavidad conjuntiva. En el em-
30 pleo de películas con 3-metoxi-6-sulfanilamidopiridazina en

1 pacientes con erosión córnea (después de extracción de objetos
extraños o heridas químicas de primer grado), el tiempo
de curación fue de 2 a 3 días. En pacientes con conjuntivi-
tis de neumococos se continuó el tratamiento durante 6 a 9
5 días, y no se detectaron neumococos microbiológicamente en
el manchado repetido de la conjuntiva desde el segundo día
del tratamiento. La película oftalmológica que contenía
atropina se empleó en pacientes con enfermedades inflamato-
rias del iris con sinequia posterior. Se observó un efecto
10 positivo en todos los casos. El efecto consistía en lo si-
guiente: las inyecciones del globo ocular disminuyeron, la
pupila se dilató algo y se rompió la sinequia fina. El núme-
ro de aplicaciones de midriáticos disminuyó. No aparecieron
la sensación de sequedad en la boca y taquicardia, que son
15 características de aplicaciones frecuentes de soluciones
acuosas de atropina.

La película medicinal oftalmológica que contenía
5-yodo-2-desoxiuridina se empleó en pacientes con querati-
tis herpética y queratouveititis. El empleo de la película
20 aceleró el procedimiento de curación y alivió a los pacien-
tes de aplicaciones múltiples de la suspensión de la prepa-
ración que es prácticamente insoluble en agua.

No se observaron efectos secundarios durante los
ensayos clínicos de las películas medicinales oftalmológi-
cas.
25

No existen contraindicaciones para el empleo de
las películas medicinales oftalmológicas. Las investigacio-
nes sobre el empleo de las películas medicinales oftalmoló-
gicas han mostrado que poseen suficiente resistencia mecáni-
ca, y su peso varía sólo insignificadamente (no más de +
30

1 10%). La variación en el contenido de sustancia medicinal
de la película es insignificante y entra dentro de los lími-
tes del error analítico. La película se ensayó también des-
pués de un almacenamiento de 12 y 24 meses. Los resultados
5 muestran que mantienen su estabilidad a este respecto. La
película medicinal oftalmológica debe almacenarse a una tem-
peratura de -40 a $+40^{\circ}\text{C}$.

Con el fin de identificar las películas que con-
tienen diversos ingredientes activos y por tanto excluir
10 errores en el empleo de las películas medicinales oftalmoló-
gicas, se colorean específicamente (rojo y verde) añadiendo
rojo de metilo y verde brillante en las películas que con-
tiene atropina o 3-etil-4-(1-metil-5-imidazolilmetil)tetra-
hidrofuran-2-ona, respectivamente.

15 La película medicinal oftalmológica puede prepa-
rarse por el procedimiento siguiente.

Una solución de 0,1-20% de un homopolímero de
acrilamida que tiene un peso molecular de 30.000 a 1.000.000
y/o un copolímero de acrilamida con compuestos no saturados,
20 siendo el peso molecular del copolímero de 20.000 a 500.000
y que contiene uniones acrilamida en la cantidad de 10 a 90
% se prepara en agua destilada y se añade a ella la canti-
dad previamente calculada del principio activo. La solución
se homogeneiza y se vierte en una superficie plana en una
25 capa de 4-8 mm de espesor (la superficie está pulida y tra-
tada previamente con un agente antiadhesivo). La capa se
seca a una temperatura de 20° a 25°C hasta que la humedad
residual es 5-7%. Empleando un punzón especial, se corta la
película en las formas y tamaños requeridos. Las películas
30 cortadas se esterilizan y empaquetan.

1 Puede también emplearse otro método. Un homopolí-
mero finamente dispersado de acrilamida que tiene un peso
molecular de 30.000 a 1.000.000 y/o un copolímero de acrilamida
5 con un compuesto no saturado, que tiene un peso molecu-
lar de 20.000 a 500.000 y que contiene uniones acrilamida
de 10 a 90%, en una dosis previamente calculada del ingre-
diente activo se colocan en un recipiente de reacción pro-
visto de un agitador de elevada velocidad (5.000-20.000 rpm).
Se añade un disolvente acuoso-alcohólico, por ejemplo, eta-
10 nol-agua y los componentes se mezclan durante 30 a 60 minu-
tos. La suspensión finamente dispersada así preparada o so-
lución coloidal se seca para preparar la película medicinal
oftalmológica similar a la preparada en el Ejemplo anterior.

15 Todavía otro método para preparar la película me-
dicinal oftalmológica se efectúa como sigue.

20 Una mezcla que consiste en el polímero antes cita-
do y la cantidad requerida de ingrediente activo se coloca
en un recipiente de reacción equipado con un agitador de
elevada velocidad (500-20.000 rpm) y se mezcla durante 10 a
30 minutos. La composición finamente dispersada así prepara-
da se mantiene durante 30 a 180 minutos a temperatura am-
biente y a una humedad del 98%. La mezcla húmeda (humedad
relativa de 10 a 50%) se separa en tandas y se punzonan a
una presión de 200 a 800 kg/cm² obteniendo películas del ta-
25 maño y forma requeridos. Las películas se esterilizan y em-
paquetan.

30 Este método de preparar la película medicinal of-
talmológica debe emplearse para preparar películas políme-
ras con ingredientes activos que son sustancias insolubles
en agua y disolventes orgánicos o que se descomponen en con-

1 tactos largos con agua y también para preparar películas me-
dicinales oftalmológicas de polímeros escasa o lentamente
solubles en medio acuoso.

5 Para un mejor entendimiento del invento se ilus-
trará por ejemplos de realizaciones prácticas del método.
para preparar la película medicinal oftalmológica.

EJEMPLO 1

10 La base para la película medicinal oftalmológica
tiene la composición siguiente (en partes en peso):

Homopolímero de acrilamida,
peso molecular 500.000 1,0
Agua destilada 99,0

15 Se colocan 990 g de agua destilada en un recipien-
te de reacción y se añaden 10 g de un homopolímero de acri-
lamida que tiene un peso molecular de 500.000 con agitación
constante. Los componentes se mezclan para asegurar una di-
20 solución completa del homopolímero, y la mezcla se llena
luego en viales, se cierran herméticamente y se esterilizan.

EJEMPLO 2

25 La base para la película medicinal oftalmológica
tiene la composición siguiente (en partes en peso):

Homopolímero de acrilamida,
peso molecular 350.000 4,0

30 Comopolímero preparado sobre la
base de acrilamida, N-vinilpirro-
lidona y acetato de vinilo tomados
en la relación (0,2:0,3:0,5) y que

1	tiene un peso molecular de 70.000	6,0
	Alcohol etílico	45
	Agua destilada	45

5 En el recipiente de reacción se cargan 45 g de alcohol etílico, 45 g de agua destilada y a continuación se añaden sucesivamente con agitación 6 g de dicho copolímero y 4 g del homopolímero de acrilamida. Los componentes se agitan hasta que se disuelven completamente dichos polímeros y la solución se carga luego en viales. La base así obtenida se emplea para preparar la película medicinal oftalmológica.

EJEMPLO 3

15 La película medicinal oftalmológica es una placa roja oblonga, de 9 x 4,5 x 0,35 mm y que consiste en un copolímero de acrilamida, N-vinilpirrolidona y acrilato de etilo que contiene 60% de uniones acrilamida en una macromolécula polímera que tiene un peso molecular de 700.000, 2,4 mg del ingrediente activo (atropina) y 2,5 mg del colorante (rojo de metilo). La película se prepara como sigue.

20 En un recipiente de reacción se cargan 90 g de agua destilada y a continuación se disuelven sucesivamente con agitación 10 g de dicho copolímero y 1,2 g de atropina y 2,5 mg del colorante (rojo de metilo).

25 La solución así preparada se vierte en una superficie plana pulida en una capa de 5 mm de espesor y se seca a una temperatura de 20° a 40°C durante 16-20 horas. La película seca tiene un espesor de 0,35 mm. Las películas del

1 tamaño y forma requeridas se cortan con un punzón especial.

EJEMPLO 4

5 La película medicinal oftalmológica es una placa oblonga de 7 mm de longitud, 4 mm de ancho y 0,4 mm de espesor, que contiene un copolímero de acrilamida, N-vinilcaprolactama y acrilato de etilo que contiene 43% de uniones acrilamida en una macromolécula que tiene un peso molecular de
10 420.000 y 4 mg del ingrediente activo β -dimetilaminoetil-p-butilaminobenzoato.

La película medicinal oftalmológica de la composición anterior se prepara como sigue. En un recipiente de reacción se cargan 90 g de agua destilada, y a continuación se añaden sucesivamente con agitación 10 g de dicho copolímero y 2 g del ingrediente activo, β -dimetilaminoetil-p-butilaminobenzoato. La película se prepara a partir de la solución homogénea por el método descrito en el Ejemplo 3.
15

EJEMPLO 5

20 La película medicinal oftalmológica es una placa oblonga, de color blanco, de 8,5 mm de longitud, 4 mm de ancho y 0,35 mm de espesor, que consiste en el copolímero de
25 N-vinilpirrolidona, acrilamida y acrilato de butilo en la relación de 0,3:0,4:0,3 y que contiene 42% de uniones acrilamida en la macromolécula polímera que tiene un peso molecular de 270.000 y 1 mg del ingrediente activo, 5-yodo-2-de-soxiuridina.

30 Dicha película oftalmológica se prepara como sigue.

1 A 10 g de dicho copolímero se añaden 500 mg de 6-yodo-2-de-
soxiuridina y se humedece (a 15%) colocándola en una capa
delgada en una cámara que tenga una humedad de 98% y mante-
niéndola allí durante 3 horas. El polímero húmedo que con-
5 tiene el ingrediente activo se colocó en un atomizador don-
de se desintegra y se mezcla durante 10 minutos. A continua-
ción, se colocan 20 mg de la mezcla polímera en un molde y
se prepara la película medicinal oftalmológica del tamaño y
forma requeridos bajo una presión de 400-500 kg/cm².

10

EJEMPLO 6

La película medicinal oftalmológica es una placa
amarilla oblonga, de 9 mm de longitud, 4,5 mm de ancho y
15 0,35 mm de espesor que consiste en un copolímero de acrilamida,
N-vinil-pirrolidona y acetato de vinilo preparada por
copolimerización de los monómeros en la relación de 0,3:0,5
:0,2 y que contiene 33% de uniones acrilamida en una macro-
molécula polímera que tiene un peso molecular de 360.000, y
20 5,2 mg del ingrediente activo 3-metoxi-6-sulfanilamidopiri-
dazina.

Dicha película se prepara por el procedimiento si-
guiente. En un recipiente de reacción se cargan 80 g de
agua destilada, y a continuación, se añaden sucesivamente
25 con agitación constante hasta que los componentes se han di-
suelto completamente, 10 g de dicho copolímero y 10 g del
ingrediente activo, 3-metoxi-6-sulfanilamidopiridazina.

La solución así preparada se vierte en una super-
ficie plana pulida en una capa de 3 mm de espesor y se tra-
ta como se ha descrito en el Ejemplo 3.

30

21088

1

EJEMPLO 7

La película medicinal oftalmológica es una placa verde oblonga, de 9 mm de longitud, 4,5 mm de ancho y 0,35 mm de espesor, que consiste en un homopolímero de acrilamida que tiene un peso molecular de 630.000 y un copolímero de acrilamida con N-vinilpirrolidona y acrilato de etilo, preparado por copolimerización de los monómeros tomados en la relación de 0,25:0,25:0,5, que tiene el peso molecular de 120.000, 8 mg del ingrediente activo, 3-metil-4(1-metil-5-imidazolil)-tetrahidrofuran-2-ona y 3 mg del colorante, esto es, verde brillante.

15

20

25

Dicha película se prepara por el procedimiento siguiente. En un recipiente de reacción se colocan 30 g de alcohol etílico y 60 g de agua destilada, y a continuación se añaden sucesivamente con agitación 7 g de dicho copolímero, 3 g del homopolímero de acrilamida, 4 g del ingrediente activo y 3 mg del colorante, esto es, verde brillante. Los ingredientes se mezclan para preparar una solución que se vierte luego sobre una superficie plana pulida en una capa de 5 mm de espesor y se seca a una temperatura de 20-40°C durante 10-16 horas hasta que el contenido de humedad residual es de 10 a 15%. La banda así preparada se separa en películas del tamaño y forma requeridos empleando un punzón especial.

EJEMPLO 8

30

21088

La película medicinal oftalmológica es una placa oblonga, de 9 mm de longitud, 4,5 mm de ancho y 0,35 mm de espesor, que consiste en un copolímero preparado sobre la

1

base de N-vinil-pirrolidona, acrilamida y acetato de vinilo, en la relación de 0,3:0,2:0,5 que tiene un peso molecular de 70.000 y un homopolímero de acrilamida que tiene un peso molecular de 350.000 y 1 mg del ingrediente activo, esto es, neamina.

5

Dicha película oftalmológica se prepara como sigue.

A 100 g de la base, preparada por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 2, se añaden 100 mg del ingrediente activo neamina, se mezclan los componentes para la disolución completa y se moldea la película medicinal oftalmológica por el procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 3.

10

15

20

25

30

21088

REIVINDICACIONES

5 Los puntos de invención propia, no nueva, pero no establecida, practicada ni divulgada en España, que se presenten para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Introducción, por DIEZ años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10 1ª.- Un procedimiento para preparar una película medicinal oftalmológica consistente en una placa oblonga de 6-9 mm de longitud, 3-5 mm de ancho y 0,2-0,6 mm de espesor, estando dicha película destinada a proporcionar una acción medicinal prolongada en el ojo, caracterizado por las operaciones de: a) preparar en agua destilada una solución de 0,1-20% de un homopolímero de acrilamida que tiene un peso molecular de 30.000 a 1.000.000 y/o un copolímero asimilable y biológicamente soluble de acrilamida, N-vinilpirrolidona, acrilato de butilo y acrilato de etilo, siendo el peso molecular del copolímero de 20.000 a 500.000 y conteniendo uniones acrilamida en la cantidad de 10 a 90%; b) añadir a la solución anterior una cantidad previamente calculada de un agente medicinal oftalmológico seleccionado del grupo que consiste en:

15 3-etil-4-(1-metil-5-imidazolil)-tetrahidrofuran-2-ona, atropina, 3-metoxi-6-sulfanilamidopiridazina, (3 -dimetil aminoetil-p-butylaminobenzoato, neamina y 5-yodo-2-desoxiuridina; c) homogeneizar la solución y verterla en una superficie plana, previamente pulida y tratada con un

20 agente antiséptico, en una capa de 4-8 mm de espesor;

25

30

d) secar la capa a una temperatura de 20-40°C hasta que la humedad residual sea 5-7%; e) cortar la película a las formas y tamaños mencionados con un punzón especial; y f) esterilizar y empaquetar las películas cortadas.

5

2ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que el copolímero contiene 42% de acrilamida y la relación de acrilamida, N-vinilpirrolidona y acrilato de butilo es 0,4:0,3:0,3.

10

3ª.- "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UNA PELÍCULA MEDICINAL OPTALMOLOGICA".

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

Esta Memoria conste de dieciseis hojas escritas a máquina por una sola cara.

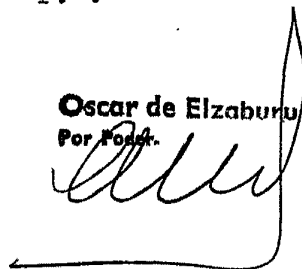
15

Madrid, 16. ABR. 1979.

P.A.

20

Oscar de Elzaburu
Por Ford.



25

30
14.3.79
JMM/.