

223973



223973

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de una patente de invención por veinte años por "nuevo procedimiento de obtención de derivados de penicilinas, insolubles o poco solubles en el agua", a favor de "Antibióticos, S.A.", domiciliada en Madrid, España.

Es conocido el hecho de que algunos derivados de la Penicilina G insolubles o poco solubles en el agua, han demostrado ser excelentes agentes terapéuticos, caracterizándose por su lenta absorción y excreción por el organismo, lo que les ha valido la designación usual de penicilinas retardadas.

De estos derivados, es la Penicilina G Benzatina (o Penicilina G-Dibenciletilenodiamínica) el que presenta niveles hemáticos terapéuticos más prolongados, hecho éste aceptado universalmente.

El autor del procedimiento para el que se solicita la presente patente de invención ha encontrado que para la obtención de derivados dibenciletilenodiamínicos pueden emplearse, además de la Penicilina G, otras "penicilinas" y en especial la p-hidroxi-bencilpenicilina o Penicilina X y la p-fenoxi-metilpenicilina o Penicilina V, haciendo reaccionar sus sales sódicas o potásicas, o su sal trietilamínica en solución acuosa, con una disolución también acuosa de una sal de Dibenciletilenodiamina, ventajosamente una sal de ácido orgánico, de las que por su mayor solubilidad es aconsejable emplear el acetato.



La ventaja que presentan estos derivados, además de su acción prolongada común a ambos, es que, en el caso de la Penicilina A, su actividad antibiótica es superior a la de la penicilina G frente a determinados microorganismos, y la ventaja en el caso de la Penicilina V estriba en que su actividad por vía oral es muy superior a la de la citada Penicilina G.

Ejemplo: En un vaso de precipitados se disuelven con agitación 28,5 gr. de acetato de dibenciletilenodiamina en 300 cc. de agua, añadiendo después 0,6 gr. de carboximetilcelulosa de viscosidad media y agitando hasta completa disolución.

En otro vaso provisto de agitador mecánico se disuelven 53,1 gr. de sal sódica de fenoximetilpenicilina en 350 cc. de agua. Agitando fuertemente, se vierte en chorro fino sobre esta disolución, por medio de una bureta, la disolución del acetato de dibenciletilenodiamina. Esta adición provoca la aparición de un finísimo precipitado blanco que aumenta conforme se añade el líquido. Terminada la adición, se enfría exteriormente con agua helada, y se continúa la agitación durante un cuarto de hora.

El precipitado formado, blanco y cristalino, se filtra al vacío, empleando un embudo de vidrio poroso y un matraz de kitasato, se escurre bien, lava con 50 cc. de agua helada y luego con 40-50 cc. de una mezcla de 25 partes de acetona más 75 partes de agua, después se escurre y seca al vacío, a la temperatura de 50-60° y presión de 2-5 mm.

El producto obtenido presenta una actividad antibiótica de 1.120 - 1.160 U./mg y responde a la fórmula Dipenicilina V-Benzatina, teniendo por molécula, dos moléculas de fenoximetilpenicilina por cada molécula de dibenciletilenodiamina.

Ejemplo II: En un vaso de precipitado provisto de agitador mecánico se disuelve 0,1 moles de sal sódica de p-hidroxi-ben-



cilpenicilina en 250 cc. de agua.

5 Sobre esta disolución se añade gota a gota, y agitando fuer-
tamente, otra de 20 gr. de acetato de dibenciletilenodiamina en
220 cc. de agua, en la que previamente se habrán disuelto 0,45
gr. de carboximetilcelulosa de viscosidad media. La adición de
la disolución del acetato de dibenciletilenodiamina provoca la
aparición de un precipitado blanco cristalino. una vez terminada
la adición, se enfría exteriormente con agua de hielo y se conti-
núa la agitación durante 15 o 20 minutos. Después se filtra al
10 vacío, empleado un embudo de vidrio poroso y un matraz de kita-
sato. El precipitado se escurre bien y lava luego con unos 30 cc.
de acetona diluída, manteniendo el vacío hasta que pasen totalmen-
te los líquidos de lavado.

15 El precipitado se seca después en una estufa de vacío a una
temperatura de 50-60° y una presión de 2 a 5 mm. El producto obte-
nido tiene una actividad antibiótica de 1.100-1.150 U./mg. y su
constitución responde a la de una sal dipenicilínica de dibenci-
letilenodiamina, o sea que contiene por molécula, dos moléculas
de p-hidroxibencilpenicilina.

20 N O T A.

Expuesto lo anterior, interesa decir que, de todo lo descri-
to, lo que constituye la esencialidad del invento para el que se
pide esta patente y lo que ha de entenderse objeto de la misma
-cuyas variaciones, por consiguiente, en cuanto no alteren dicha
25 esencialidad, han de reputarse igualmente amparadas por esa paten-
te- es lo que se concreta en las siguientes reivindicaciones:

1ª.- Nuevo procedimiento de obtención de derivados de penici-
linas, insolubles o poco solubles en el agua, caracterizado por
hacer reaccionar en disolución acuosa una sal de la dibencileti-
30 lenodiamina con la correspondiente sal alcalina de penicilinas
que poseen grupos diferentes del grupo bencilo de la bencil-pe-



nicilina (penicilina G).

5 2ª.- Nuevo procedimiento de obtención de derivados de penicilinas, insolubles o poco solubles en el agua, según la reivindicación anterior, caracterizado además porque una disolución acuosa de la sal alcalina de la penicilina de que se trate, por ejemplo p-hidroxibencilpenicilina o fenoximetilpenicilina se hace reaccionar con otra disolución también acuosa de una sal orgánica de dibenciletilenodiamina, preferentemente el acetato, en presencia de carboximetilcelulosa como agente de suspensión.

10 3ª.- Nuevo procedimiento de obtención de derivados de penicilinas, insolubles o poco solubles en el agua.

Todo según queda esencialmente descrito y reivindicado en la presente memoria que consta de cuatro hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 14 de setiembre de 1.955.

G. Diawfane