



22711R

P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA ESTABILIZACIÓN DE LOS EXTRACTOS CRUDOS PENICILÍNICOS EN SOLUCIONES HIDROALCOHÓLICAS Y/O EN PRESENCIA DE DERIVADOS MERCURIALES", a favor de la sociedad española BASIPA, S.A., y de DON EDELMIRO BORRÁS LÓPEZ, de nacionalidad española, domiciliados en BARCELONA, calle Caspe, número 26.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para obtener extractos crudos de penicilina que sean estables en soluciones hidroalcohólicas y/o en presencia de derivados mercuriales.

5. Los extractos crudos de penicilina obtenidos por cultivo, en medios nutritivos adecuados, de diversas cepas de *Penicillium*, especialmente "P.albus" y "P.glaucus" se inactivan rápidamente a consecuencia de diversos procesos hidrolíticos, catalizados por la presencia de ciertos iones metálicos, o
10. bien por la acción de procesos fermentativos provocados por la

227116



presencia de penicilinas.

Además, la actividad terapéutica de los extractos crudos de los citados cultivos, es superior a la de las penicilinas comerciales según comprobaron Rake y Dunhan (American Journal of Syphilis, año 1945, tomo 29, pág. 214) y Hobby y colaboradores (Journal of bacteriology, año 1947, tomo 54, pág. 305) probablemente debido a la presencia en dichos extractos crudos, de sustancias acompañantes que potencian la actividad del antibiótico.

- 5.
10. Es indudable que la actividad terapéutica de dichos extractos crudos, aun se vería más acentuada y ampliada, si se les incorporasen sales mercuriosas y sería, asimismo, de gran interés que pudiesen presentarse en formas de tinturas, para tratamientos locales o "per os" que serían de gran utilidad en algunas técnicas de aplicación práctica en la Farmacología.

- 15.
20. Sin embargo la inestabilidad mencionada ha hecho hasta el presente imposible tal ventajosa preparación, perdiéndose una acción eficaz y racionalmente prevista en el amplio campo de las actividades curativas a que alcanza la conjunción de ambos elementos.

25. El objeto de la invención, es salvar este inconveniente fundamental, haciendo que la actividad penicilínica no disminuya ante la presencia de las sales mercuriosas; a tal fin en la invención se obtiene la solución de este problema, estableciendo un tratamiento de estabilización de los extractos integrales de *Penicillium albus*, o de *Penicillium glaucus*, en presencia de sales mercuriosas, para lo cual se tratan mediante derivados aromático o terpen-sulfocarboxílicos.

30. Como consecuencia de esta estabilización se logra un aumento considerable de poder antibiótico de la penicilina, un

227116

5 M



superior espectro antibacteriano de la misma y una elevada resistencia frente a los agentes hidrolíticos que provocan su desintegración, tales como la penicilinasa, el alcohol etílico, etc.

5. En los ensayos practicados con este producto, se ha podido comprobar, tanto "in vitro" como "in vivo", que el espectro antibacteriano de este derivado es muy superior al de la suma de los espectros bacterianos de cada uno de los componentes parciales aislados, o sea iones mercuriosos, penicilina y compuestos aromático o terpen-sulfocarboxílicos, todos ellos de aplicación práctica en la terapéutica usual, demostrando que en esta asociación medicamentosa tiene lugar un evidente sinergismo farmacológico que provoca una elevada actividad antibacteriana y antiinfecciosa del producto, como se ha puesto de manifiesto en los ensayos prácticos, en numerosos casos de peste aviar, en los que ha demostrado poseer una gran eficacia terapéutica, tanto profiláctica como curativa.

10. La invención comprende, pues, una técnica de estabilización de los extractos hidroalcohólicos, crudos, de penicilina, asociados a sales mercuriosas, tanto de ácidos minerales como de ácidos orgánicos, utilizando para ello la presencia de compuestos sulfocarboxílicos aromáticos o terpénicos.

15. Con la invención queda igualmente lograda la protección de la asociación farmacológica, en disolución hidroalcohólica de los tres productos medicamentosos, a saber: penicilina (antibiótico), derivado sulfocarboxílico y sales mercuriosas (químico-terápico) en las proporciones adecuadas para lograr un sinergismo máximo.

20. Como ejemplos prácticos se enumeran a continuación tres técnicas de elaboración del producto objeto de esta in-

25.
30.

227116



vención.

EJEMPLO 1

5. Se prepara un extracto hidroalcohólico de penicilina, procediendo según las técnicas descritas en la bibliografía científica, a partir de los cultivos de *Penicillium*, obtenidos por siembra en un medio de cultivo semisólido de pulpa y corteza de naranja trituradas y sales minerales y la proporción del correspondiente derivado sulfo-carboxílico.

10. Se incorporan a baja temperatura y sobre 1.500 cc del extracto hidroalcohólico obtenido, 490 cc de una solución hidroalcohólica coloidal de benzoato mercurioso, preparado a una concentración adecuada para que el contenido en iones mercuriosos sea un 2,5% del volumen total del líquido.

EJEMPLO 2.

15. Se tratan 2 Kgs. de pulpa y corteza de naranja prensada a sequedad, con 280 gr. de ácido sulfúrico concentrado, operando a temperaturas comprendidas entre 10 y 45°C, para sulfonar la fracción terpénica.

20. Se separa por filtración el residuo sólido y se neutraliza el líquido con agentes alcalinos. Se efectúa la siembra y se procede a la extracción con el líquido preparado que contiene el complejo sulfocarboxílico.

EJEMPLO 3

25. Obtenido el extracto penicilínico y terpen-sulfocarboxílico tal como se indica en los ejemplos anteriores, se añaden sobre 3 litros del mismo una disolución coloidal de dicromato mercurioso (obtenido por doble descomposición de un dicromato soluble y una sal mercuriosa en el seno de un disolvente hidroalcohólico) en la proporción adecuada para que la concentración de iones mercuriosos en el líquido final sea del 3%.

30.

227118

•5



5. La invención, dentro de su esencialidad, puede ser llevada a la práctica en otras formas de realización que difieran en detalle de las indicadas a título de ejemplo en la descripción, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, realizarse con los medios y aparatos más apropiados, tiempos y temperaturas de reacción más adecuadas a cada caso, por quedar todo ello comprendido en el espíritu de las reivindicaciones.

- . -

N O T A

10. Hecha la descripción del presente invento, se declara como nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones:

15. 1. Un procedimiento para la obtención de extractos crudos de penicilina estables en soluciones hidroalcohólicas y/o en presencia de sales mercuriosas, tanto de ácidos minerales como de ácidos orgánicos, cuya estabilización se consigue mediante un tratamiento con compuestos sulfocarboxílicos, aromáticos o terpénicos.

20. 2. Un procedimiento según la anterior reivindicación en el que, se logra la protección de la asociación farmacológica, en disolución hidroalcohólica de los tres productos medicamentosos, a saber, penicilina (antibiótico) derivado sulfocarboxílico y sales mercuriosas (quimio-terápico) en las proporciones adecuadas para lograr un sinergismo máximo.

25. 3. Un procedimiento para la obtención de compuestos estables de extractos penicilínicos y sales mercuriosas, tanto

227116

* 5 MA



de ácidos minerales como de ácidos orgánicos, mediante la adición de un complejo aromático o terpén-sulfocarboxílico.

4. Un procedimiento para la estabilización de los extractos crudos penicilínicos en soluciones hidroalcohólicas y/o en presencia de derivados mercuriales.

5.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de seis hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 5 de Marzo de 1956

10.

BASIPA, S.A.

EDELMIRO BORRÁS LÓPEZ

p.a.

JAIME BERN MIRALLES

P. P.

R/mr.