

P. 40.786.-

Case No F. 1590 C

363778

SECCION TECNICA
CLASIFICACION C. C.
CLASE C 07 / A 61
SUBCLASE D / K

Memoria descriptiva

14 MAR. 1969



para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.

entidad / ~~de responsabilidad~~ japonesa

con domicilio en 27, Doshomachi 2-chome, Higashi-ku, Osaka,
Japón

por: "UN METODO PARA PREPARAR UNA SAL MAGNESICA DE 5-METIL
-3-(2,6-DICLOROFENIL)-4-ISOXAZOLIL-PENICILINA"
(clase Internacional C07d)

57



Esta invención se refiere a la preparación de una nueva y útil sal magnésica de penicilina.

Mas concretamente, la presente invención se refiere a la preparación de una sal magnésica de 5-metil-3-(2,6-diclorofenil)-4-isoxazolil-penicilina (a la que abreviadamente se describe en esta Memoria como MDI-PC), que no origina reacciones locales por inyección, y muestra un alto y prolongado nivel en sangre.

Hasta la fecha se conocían diversas clases de sales de MDI-PC, tales como las de sodio, potasio, aluminio, calcio, amonio y de amina sustituida, pero estas sales de MDI-PC, van acompañadas, inevitablemente, por algunos defectos funestos, en su empleo en medicina, que son los que se mencionan a continuación:

(1) La sal amónica y las sales de amina sustituida (por ejemplo, las sales de trialcoholamina, de N,N'-dibenciletildiamina, de dibencilamina, de carbocaina, etc) de MDI-PC, son todas ellas sustancias oleosas, bastante inestables frente a la humedad, lo que hace prácticamente imposible preparar soluciones o emulsiones de las mismas.

Además, estas sales producen, después de inyección intramuscular, una reacción local bastante intensa, en el lugar de la inyección.

Así pues, estas sales no han tenido utilización práctica.

(2) Las sales de sodio, potasio y aluminio de MDI-PC, poseen un defecto funesto, desde el punto de vista de su utilización clínica, ya que causan reacción local extraordinariamente intensa, en el lugar de la inyección, es decir, se produce una fuerte necrosis en el lugar de la in-



5 MAY 1971

yección y, por consiguiente, el sujeto inyectado sufre, inevitablemente, dolores muy grandes, cuando se le inyectan estas sales.

5 Además, todas estas sales son bastante inestables a la humedad y por tanto, la potencia antimicrobiana de las mismas, en forma de solución, emulsión o suspensión, disminuye considerablemente después de almacenamiento, aún durante periodos de tiempo cortos.

10 (3) La sal cálcica de MDI-PC no provoca una reacción local tan intensa, pero muestra, solamente un bajo nivel en sangre y no puede mantenerse un efecto prolongado.

Además, la sal permanece como precipitado en el músculo, durante un periodo de tiempo relativamente largo, después de su administración intramuscular.

15 Estudios extensos realizados buscando una preparación de MDI-PC libre de las desventajas anteriores, condujo al descubrimiento de que la sal magnésica de MDI-PC exhibe una actividad antimicrobiana igual o mayor a la de las sales de MDI-PC conocidas, no produce, en absoluto, 20 reacción local en el lugar de inyección; muestra un alto y prolongado nivel en sangre y, además, presenta una estabilidad de almacenamiento elevada, en particular, frente a la humedad.

25 Por consiguiente, la sal magnésica de MDI-PC presente se utiliza mas ventajosamente como medicamento antimicrobiano, en el mismo campo que las sales de penicilina conocidas.

30 El objeto de la presente invención, es el de proporcionar un método para la obtención de la nueva sal magnésica de MDI-PC, y un objeto más, de la presente inven-



ción es, proporcionar preparaciones de nueva penicilina.

Otros objetos y ventajas de esta invención resultarán evidentes más adelante.

La presente sal magnésica de MDI-PC tiene las siguientes propiedades, farmacológicas y de otro tipo:

Toxicidad:

Se administra sal magnésica de MDI-PC a ratones machos (raza ICR-JCL/T) de peso de 20-22 gramos y ratas macho (raza SD-JCL/T) de peso 130-160 gramos y se calcula la DL_{50} . El resultado es el siguiente:

Tabla 1

Vía	DL_{50} mg/Kg. (95%-C.L.)	
	Ratón	Rata
i.p.	1650 (1577-1734)	1350 (1138-1600)
i.m.	3800(3207-4503)	5.000
oral	15.00	10.000

Actividad Antibacteriana:

El espectro antibacteriano de Mg-MDI-PC y de Na-MDI-PC, medidos en ágar de tripticasa y soja, es el siguiente:



14 14A

Tabla 3
(DE₅₀, mg/Kg.)

Vía	Staphylococcus aureus 308A-1	
	Na-MDI-PC	Mg-MDI-PC
s.c.	23	28,2
oral	200	154

Tabla 4
(DE₅₀, mg/Kg.)

Vía	Streptococcus pyogenes E-14	
	Na-MDI-PC	Mg-MDI-PC
s.c.	6,9	4,46
oral	32,5	50

Tabla 5
(DE₅₀, mg/Kg.)

Vía	Diplococcus pneumonias Tipo I	
	Na-MDI-PC	Mg-MDI-PC
s.c.	493	223
oral	400	132



Partiendo de los datos anteriores, se comprende con claridad, que la sal magnésica de MDI-PC presente, muestra una actividad antimicrobiana igual o superior a la de la sal sódica de MDI-PC, que es la sal de penicilina conocida utilizada mas extensamente.

Estabilidad:

(1) Mg-MDI-PC y Na-MDI-PC, en polvo, se mantienen a 40°C y 75% de humedad relativa durante 4 semanas, al cabo de cuyo tiempo se mide la actividad antibacteriana de cada muestra mediante un método iodométrico.

El resultado es el siguiente:

Tabla 6

Muestra	Despues de mantener 4 semanas a 40°C y 75% de humedad relativa	
	Aspecto	Actividad antibacteriana (% relativo al de la muestra antes del ensayo)
Mg-MDI-PC	Sin cambio	98 %
Na-MDI-PC	Licuada y colorada de amarillo	5% o menos

(2) Se suspendió en agua Mg-MDI-PC cristalina (tamaño promedio de partícula de unas 7 micras) para obtener una suspensión acuosa al 10%. Se mantuvo la suspensión en las mismas condiciones indicadas anteriormente, y al cabo del tiempo se midió la actividad antibacteriana de la suspensión mediante un método iodométrico.



El resultado es el siguiente:

Tabla 7

5	Condiciones del ensayo	:	:	Actividad antibacteriana (% relativo al de la suspensión antes del ensayo)
	a 40°C durante 2 semanas	:	:	100%
	a 40°C durante 4 semanas	:	:	96%

10 Puede apreciarse, según los resultados anteriores, (tablas 6 y 7), que la Mg-MDI-PC es mucho mas estable que la Na-MDI-PC, y que la Mg-MDI-PC se mantiene estable, aun en forma de suspensión acuosa.

Nivel en sangre:

15 Se administra intramuscularmente a conejos, 100 mg. de una suspensión acuosa al 10% de sal(variable) de MDI-PC y se mide el cambio en el nivel en sangre con el tiempo.

El resultado es el siguiente:

Tabla 8

Sal de MDI-PC	Cambio, con el tiempo, del nivel en sangre ($\mu\text{E}/\text{ml.}$)									
	1 hr.	2 hrs.	3 hrs.	4 hrs.	6 hrs.	8 hrs.	10 hrs.			
Sal de K [*]	8,0	7,3	7,8	5,6	4,4	4,1	2,9			
Sal de Ca ^{**}	7,9	6,3	5,7	4,7	3,2	2,3	2,1			
Sal de Al ^{**}	11,1	9,3	8,3	7,1	4,6	3,3	2,7			
Sal de Na [*]	12,5	10,1	8,6	8,1	6,3	5,6	5,0			
Sal de Mg ^{**}	16,3	17,1	14,3	12,6	11,3	9,0	5,6			

* Se administró solución al 10%

** Se administró suspensión al 10%





De los resultados anteriores se desprende que la Mg-MDI-PC presente, muestra niveles en sangre superiores, durante un tiempo más largo, en comparación con la sal de K, la sal de Ca, la sal de Al y la sal de Na.

5 Reacción local:

Se administra a un conejo, por vía intramuscular, un mililitro de una suspensión acuosa al 10% de una sal de MDI-PC (variable).

10 Después de 24 horas a partir de la administración, se somete a autopsia al animal al que se administró la sal.

Los resultados de la autopsia se describen a continuación.

Tabla 9

15	Sal de MDI-PC	Resultados de la autopsia en el músculo
	Mg-MDI-PC ^{⊙⊙}	No se encuentra cambio apreciable
	Ca-MDI-PC ^{⊙⊙}	Se aprecia sangría y congestión por la droga
20	Na-MDI-PC [⊙]	Se aprecia necrosis y sangría, y el músculo se hace de color pardusco
25	K-MDI-PC [⊙]	Se aprecian necrosis y sangría y el músculo se hace de color pardusco
	Al-MDI-PC ^{⊙⊙}	Se aprecia necrosis y sangría y el músculo se hace pardo o blanco

⊙ Se administra solución al 10%

⊙⊙ Se administra suspensión al 10%



En la Tabla 9, puede apreciarse que la Mg-MDI-PC no origina reacción local, mientras que las otras sales provocan violentas reacciones locales.

5 La sal magnésica de MDI-PC, presente, se prepara poniendo en contacto una solución de un donador de iones magnesio, con una solución de MDI-PC libre a una sal de MDI-PC, de un metal cambiabile con magnesio.

10 Como ejemplos de sal de un metal cambiabile con magnesio puede indicarse sales de MDI-PC con un metal que muestra una tendencia a la ionización más fuerte que el magnesio, tal como el sodio, el potasio, el calcio, el litio, el bario, etc. Entre ellas, las sales sódica y potásica son deseables.

15 El donador de iones magnesio puede ser cualquier sal magnésica de ácido inorgánico, por ejemplo, el sulfato magnésico, el cloruro magnésico, el carbonato magnésico, el hidróxido magnésico, el nitrato magnésico, etc, y sales magnésicas de ácido orgánico, como el succinato magnésico, el acetato magnésico, etc. Entre los donadores de iones
20 magnesio, el sulfato magnésico y el cloruro magnésico son los mas utilizados en la práctica.

25 Respecto al disolvente para la MDI-PC o su sal, pueden utilizarse el agua y otros disolventes orgánicos hidrófilos, como la acetona, el metanol, el etanol, etc. Estos disolventes pueden emplearse también en combinaciones adecuadas. En el caso de utilizar la MDI-PC, se emplean, con ventaja, el metanol, el etanol y la acetona, mientras que en el caso en que se utilice una sal de MDI-PC, prácticamente se emplea el agua.

30 La concentración de la MDI-PC o su sal, en la solu-



ción, es facultativa, pero, desde el punto de vista práctico, lo mas aconsejable es el empleo de una solución saturada de MDI-PC o de su sal.

5 Como disolvente para el donador de iones magnesio, se utilizan los disolventes arriba descritos, y el agua es el utilizado más ventajosamente.

La cantidad de donador de iones magnesio en la solución se ajusta, por lo general, desde una concentración 0,1 normal hasta la concentración de saturación.

10 La reacción se efectúa, de preferencia, a una temperatura comprendida entre unos 10 y unos 30°C .

15 En el método presente, puede añadirse una solución del donador de iones magnesio a la solución de la MDI-PC o su sal de metal, o, por el contrario, la última de las soluciones pueda añadirse a la primera, o también, las dos soluciones pueden ponerse en contacto, una con otra, simultáneamente.

20 Entre estos procedimientos, el más deseable es el que consiste en añadir una solución de la MDI-PC o su sal metálica, en especial una solución acuosa de la misma, a una solución del donador de iones magnesio, en especial una solución acuosa del mismo con agitación, ya que este procedimiento puede proporcionar, inesperadamente, la sal magnésica de MDI-PC deseada, en estado cristalino de fina división, con un tamaño promedio de partícula comprendida
25 entre 1 y 2 micras, aproximadamente.

30 La sal magnésica de MDI-PC obtenida según esta invención, es polvo ó finas partículas, de color blanco, soluble en metanol, etanol y acetona apenas soluble en agua, cloroformo e isopropanol, e insoluble en éter, n-he-



xano y benceno. El espectro infrarrojo de este producto se muestra en la Figura 1.

5 La sal magnésica de MDI-PC presente puede administrarse, con seguridad, por si mismo, o en forma de composición farmacéutica, en mezcla con un excipiente adecuado, del tipo habitual, o coadyudante, administrado oralmente o por vía inyectable, sin ocasionar daño al paciente.

10 La composición farmacéutica puede tomar la forma de comprimidos, gránulos, polvo, jarabe, suspensión, solución, etc. para administración oral o inyección, por vía subcutánea o intramuscular.

15 La dosis diaria habitual del presente compuesto está comprendida entre 500 y 6.000 miligramos, más corrientemente, entre 700 y 1.500 miligramos aproximadamente para el hombre adulto.

20 La elección de preparaciones viene determinada por la forma de administración preferida y la práctica farmacéutica normal. Pero la sal magnésica de MDI-PC presente se administra a los pacientes, con ventaja, especialmente por medio de inyección intramuscular o subcutánea, en forma de suspensión o solución.

25 Respecto a la preparación inyectable de la sal magnésica de MDI-PC presente se expone, seguidamente, una explicación adicional.

30 La preparación inyectable prácticamente utilizada es la que contiene la sal magnésica de MDI-PC como ingrediente activo, agua, un donador de cationes magnesio, un agente tampón, un agente de isotonización y un agente de suspensión.



La preparación inyectable puede obtenerse, por ejemplo, suspendiendo la sal magnésica de MDI-PC en agua, añadiendo a continuación el donador de cationes magnesio y el agente tampón en un orden a voluntad, juntamente con un agente de isotonización si se desea y un agente de suspensión, en un orden facultativo, junto con un estabilizante, un agente tensio-activo, un antiséptico, y compuestos similares, si es necesario.

Para fabricar las preparaciones farmacéuticas se utiliza, preferentemente, sal magnésica de MDI-PC, al estado finamente pulverizado (por ejemplo, tal que el tamaño de partícula promedio está comprendido entre 1 y 2 micras).

Como donador de cationes magnesio, puede emplearse una sal inorgánica de magnesio (por ejemplo, cloruro magnésico, sulfato magnésico, carbonato magnésico, etc.) o una sal orgánica de magnesio (por ejemplo succinato magnésico, etc). La cantidad de donador de cationes magnesio está comprendida, por lo general, entre 0,1 y 1,5%, con relación a la cantidad total de la preparación.

Como agente tampón pueden utilizarse, por ejemplo, succinato magnésico, ftalato magnésico, etc., con objeto de que el pH de la preparación inyectable se mantenga entre 5,5 y 6,5, o deseablemente alrededor de 6, con ayuda de una pequeña cantidad de ácido clorhídrico, etc. La cantidad de agente tampón a emplear, está comprendida entre el 0,5 y el 6%, aproximadamente, con respecto a la cantidad total de la preparación.

Como agente de isotonización puede utilizarse cloruro magnésico y azúcares inactivos, como por ejemplo, inositol,

14 MAR



sorbitol, glucosa, fructosa, etc. La cantidad de agente de isotonización está comprendida entre el 2 y el 10%, aproximadamente, con respecto a la cantidad total de la preparación.

5 Como agente de suspensión pueden emplearse, por ejemplo, metil celulosa, carboximetil celulosa, polivinil pirrolidona, hidroximonopropil celulosa, etc. La cantidad de agente de suspensión está comprendida entre el 0,001 y el 0,5%, aproximadamente, de preferencia entre el 0,1 y el 0,5%, respecto a la cantidad total de la preparación.

10 En las preparaciones inyectables pueden emplearse, si es necesario, agentes tensoactivos, por ejemplo ésteres de ácido graso del sorbitano, ésteres de ácido graso sorbitano polioxietilénico, éter polioxietilénico de aceite de ricino hidrogenado, etc, agentes antisépticos, como por ejemplo, el p-hidroxibenzoato de metilo y el p-hidroxibenzoato de propilo, etc.

15 Los siguientes ejemplos son representativos de preparaciones inyectables adecuadas.

20 (1)

Mg-MDI-PC ⁺	10%
MgCl ₂ .6H ₂ O	1%
Succinato magnésico.4H ₂ O	0,8%
p-hidroxibenzoato de metilo	0,1%
25 p-hidroxibenzoato de propilo	0,01%
Inositol	5 %
Metil celulosa	0,1 %
Mono-oleato de sorbitano polioxietilénico	0,03 %

30 Se añade agua destilada para hacer que la cantidad total sea el 100% y se ajusta el pH de la preparación a



6,0, mediante adición de HCl.

(+ El tamaño promedio de partícula está comprendido entre 1 y 2 micras)

(2)

5	Mg-MDI-PC ⁺	10 %
	MgCl ₂ .6H ₂ O	2 %
	Succinato magnésico. 4 H ₂ O	1 %
	Metil celulosa	0,1%
	Cloruro de benzalconio	0,01%

10 Se añade agua destilada para hacer que la cantidad total sea el 100% y se ajusta a 6,0 el pH de la preparación, mediante adición de HCl;

(+ El tamaño promedio de partícula está comprendido entre 1 y 2 micras)

15

Ejemplo 1

En 200 partes, en volumen, de agua se disuelven 10,2 partes, en peso, de sal sódica de MDI-PC. A la solución se añade, gota a gota, con agitación vigorosa, una solución de 2,23 partes, en peso, de cloruro magnésico (MgCl₂.6H₂O) en 20 partes, en volumen, de agua.

20 El precipitado que resulta se recoge por filtración, se lava con 20 partes en volumen de agua y se seca después a 40°C, a presión reducida, obteniéndose 9,5 partes en peso de sal magnésica de MDI-PC, que funde a 175°C, con descomposición.

25 La sal magnésica tiene un tamaño promedio de partícula de unas 30 a unas 50 micras o mayor. El rendimiento es del 95% y la pureza del 98,0 % (medida por el método biológico de la placa con cilindros).



Ejemplo 2

En 500 partes, en volumen, de agua se disuelven 50 partes, en peso, de sal sódica de MDI-PC. A la solución se añade, gota a gota, con agitación vigorosa, una solución de 11,5 partes, en peso, de acetato magnésico
5 $\overline{[Mg (CH_3-COO)_2 \cdot 4 H_2O]}$ en 100 partes, en volumen, de agua, con lo que precipitan cristales blancos. Cuando la precipitación es completa, se enfria la mezcla resultante total y después el precipitado se recoge por filtración.

10 Después de lavar con 100 partes en volumen de agua, el precipitado se seca a 40°C a presión reducida, obteniéndose 45,0 partes en peso de sal magnésica de MDI-PC, cristalina. La sal magnésica tiene un tamaño promedio de partículas de unas 30 a unas 50 micras ó mayor.

15 El rendimiento es del 91,9% y la pureza del 98,0 % (medida por el método biológico de la placa con cilindros).

Ejemplo 3

20 A una solución de 9,4 partes, en peso, de MDI-PC en 50 partes, en volumen, de metanol, se añaden 0,7 partes, en peso, de hidróxido magnésico, y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de desechar la sustancia insoluble, se añaden a la mezcla de reacción 100 partes en volumen de agua, obteniéndose
25 precipitado blanco. Se enfria el sistema y después de ello se recoge el precipitado mediante filtración. Después de lavar con 20 partes, en volumen, de metanol al 30%, se seca el precipitado a 40°C a presión reducida, obteniéndose 9,6 partes en peso de sal magnésica de MDI-PC,
30 cristalina. La sal magnésica tiene un tamaño promedio de



partícula de unas 30 a unas 50 micras o mayor. El rendimiento es del 96,0% y la pureza del 97,0% (medida por el método biológico de la placa con cilindros.)

Ejemplo 4

5

A una solución de 18,8 partes, en peso, de MDI-PC en 100 partes, en volumen, de acetona se añaden 2,0 partes, en peso, de carbonato magnésico, y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente. Después que ha cesado el desprendimiento de dióxido de carbono se filtra la mezcla de reacción. Se añaden al filtrado, gota a gota, 400 partes, en volumen, de agua, con lo que precipitan cristales b lancos. Cuando la precipitación es completa se enfría la mezcla resultante total. El precipitado resultante se recoge por filtración y se lava con 50 partes en volumen de acetona al 20%, secándole seguidamente a 40°C a presión reducida. Este procedimiento proporciona 180 partes en peso de sal magnésica de MDI-PC, cristalina. La sal magnésica tiene un tamaño promedio de partícula de unas 30 a unas 50 micras o mayor. El rendimiento es del 90,0 % y la pureza del 98,0 % (medida por el método biológico de la placa con cilindros).

10

15

20

Ejemplo 5

25

30

En 3500 partes, en volumen, de agua se disuelven 500 partes en peso de sal sódica de MDI-PC, y se somete, seguidamente, a filtración estéril. Por otra parte se disuelven en 5000 partes, en volumen, de agua, 300 partes, en peso, de sulfato magnésico ($MgSO_4 \cdot 7H_2O$) y se somete, a continuación, a filtración estéril. La primera de las so-



luciones sódicas se añade gota a gota a la solución de sulfato magnésico, citada en último lugar, mientras se agita, con lo que precipitan cristales blancos. Cuando la precipitación es completa, se somete la mezcla resultante total a filtración por centrifugación, para recoger el precipitado. El precipitado se lava totalmente con agua y se seca a presión reducida, con lo que se obtienen 450 partes en peso de sal magnésica de MDI-PC, cristalina, Los cristales tienen un tamaño promedio de partícula de 1 a 2 micras. Rendimiento: 90 % ; pureza, 99 % (medida por el método biológico de la placa con cilindros).

Ejemplo 6

En 3500 partes en volumen, de agua se disuelven 500 partes en peso de sal potásica de MDI-PC, y se somete, a continuación, a filtración esteril. Por otra parte se disuelven 200 partes, en peso, de cloruro magnésico ($MgCl_2 \cdot 6H_2O$) en 5000 partes en volumen, de agua, y se somete, seguidamente, a filtración esteril. La primera de las sales potásicas se añade, en gotitas, a la solución de cloruro magnésico, citada en último lugar mientras se agita, con lo que precipitan cristales blancos. Cuando la precipitación es completa, la mezcla resultante total se somete a filtración mediante centrifugación para recoger el precipitado. Los precipitados se lavan a fondo con agua y se seca bajo presión reducida, con lo que se obtienen 450 partes, en peso de sal magnésica de MDI-PC, cristalina. Los cristales tienen un tamaño promedio de partícula de 1 a 2 micras.

Rendimiento: 91 % ; pureza : 98 % (medida por el



método de valoración biológica de la placa con cilindros).

Esta solicitud que corresponde a las presentadas en
Japón el 19 de Febrero de 1968, bajo el número 10.454/68
y 7 de Febrero de 1969, bajo el número , se acoge
5 a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto so-
bre Propiedad Industrial.

- REIVINDICACIONES -

Los puntos de invención propia y nueva que se pre-
sentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente
10 de Invención, por VEINTE años, son los siguientes:

12.- Un método para preparar una sal magnésica de
5-metil-3-(2,6-diclorofenil)-4-isoxazolil-penicilina, que
comprende dejar en contacto una solución de 5-metil-3-(2,6
-diclorofenil)-4-isoxazolil-penicilina o su sal de un me-
15 tal cambiabile con magnesio, con una solución de un donador
de iones magnesio.

22.- Un método para preparar una sal magnésica de
5-metil-3-(2,6-diclorofenil)-4-isoxazolil-penicilina, que
comprende añadir una solución de 5-metil-3-(2,6-diclorofe-
20 nil)-4-isoxazolil-penicilina o su sal de un metal que mues-
tra una tendencia a la ionización mas fuerte que el magne-
sio, a una solución de un donador de iones magnesio.

32.- Un método, según las reivindicaciones 1 y 2,
que se caracteriza por utilizar una sal sódica o potásica
25 de 5-metil-3-(2,6-diclorofenil)-4-isoxazolil-penicilina.



5 ENE 1971

4º.- Un método, según las reivindicaciones 2 y 3, que se caracteriza por ser sulfato magnésico el donador de iones magnesio.

5 5º.- Un método, según las reivindicaciones 2 y 3, que se caracteriza por ser cloruro magnésico el donador de iones magnesio.

6º.- Un método para preparar una sal magnésica de 5-metil-3-(2,6-diclorofenil)-4-isoxazolil-penicilina.

10 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, representado en el dibujo que se acompaña y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de veintiuna hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 5 ENE 1971

15

P.A.

14 MA



HOJA DE LEYENDAS

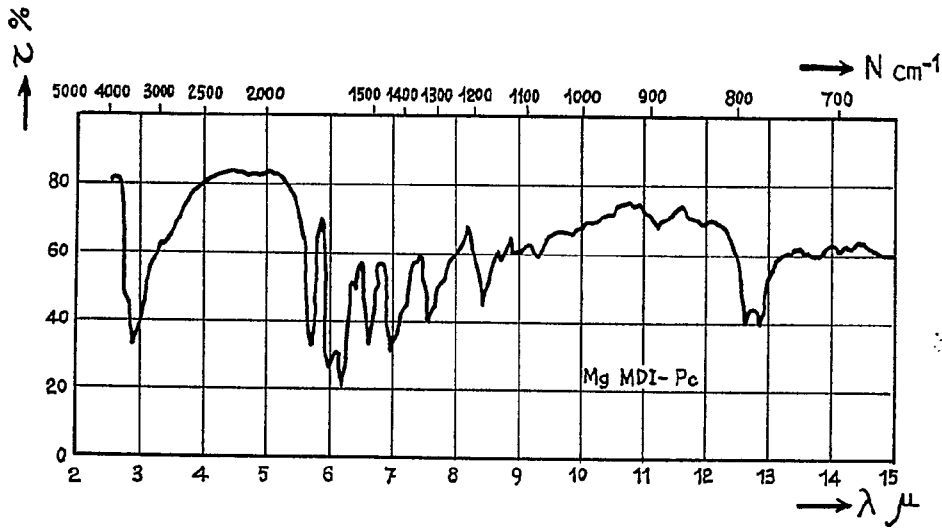
FIG. I

En abscisas, longitud de onda, λ , en micras, μ

En ordenadas, transmitancia, τ , en tanto por ciento.

En la parte superior, abscisas, lleva una escala adicional que representa el número de onda, N, en cm^{-1} .

363778 HOJA UNICA



Alberto de Elzaburo
Por Poder *[Signature]*