

387931



387931

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

a favor de:

LABORATORIO FARMACEUTICO QUIMICO-LAFARQUIN, S.A., de nacionalidad española, residente en Avda. de Aragón, 18 - MADRID, por:

"PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UNA SAL INSOLUBLE DE HETACILINA".

Memoria descriptiva

A la penicilina G, antibiótico de extraordinario valor, se le pueden hacer las siguientes objeciones:

La necesidad de ser administrada por vía parenteral.

Su limitado espectro de acción.

5 La relativa frecuencia con que induce reacciones alérgicas, cruzadas con las otras penicilinas.



El aislamiento del núcleo de la penicilina, el ácido 6-aminopenicilánico, permitió emprender un estudio sistemático para encontrar o preparar nuevas penicilinas que poseyeran todas o algunas de las propiedades de que carecía la penicilina G. Se trabajó, pues, en el sentido de obtener:

10

Penicilinas activas por vía oral.

Penicilinas de amplio espectro antibacteriano.

15

Penicilinas resistentes a la penicilinasasa.

Preparados de penicilina con escasa capacidad de sensibilización.

La mayoría de estos puntos se han resuelto satisfactoriamente. En los tres primeros, el camino seguido para ello ha consistido en la adición al núcleo aislado de la penicilina, en el que reside el poder antibacteriano, de dife^{re}ntes cadenas laterales que confieren a las penicilinas propiedades especiales. Las penicilinas semisintéticas así obtenidas han resultado extraordinariamente útiles en dos sentidos:

25

a) Como penicilinas resistentes a la acción de la penicilinasasa: Meticilina, Oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina, etc.

30

b) Como penicilinas de amplio espectro antibacteriano: ampicilina, carbenicilina y hetacilina, de la que vamos a ocuparnos a continuación.

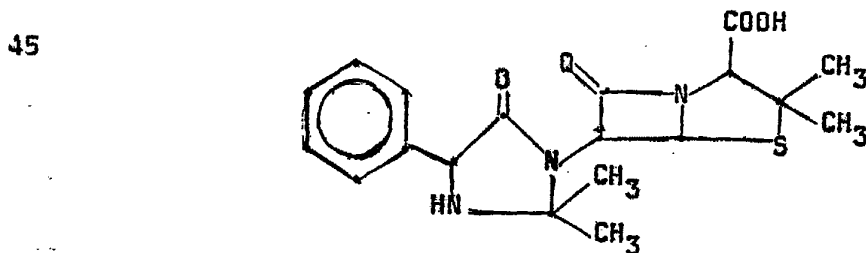


1579

En el punto cuarto los avances han sido menos espectaculares. Solo muy recientemente BATCHELOR, DEWNEY, FEINBERG y WESTON han podido demostrar que la acción alergizante de las penicilinas depende en gran parte de "impurezas" de los preparados de penicilina. Se han conseguido preparados de penicilinas desprovistos casi totalmente de capacidad sensibilizante.

La hetacilina es una penicilina semisintética, ácido estable que es eficaz por vía oral frente a infecciones producidas por organismos gram-positivos y gram-negativos.

Su fórmula desarrollada es la siguiente:



50 Su espectro antimicrobiano y eficacia clínica son similares a las de la ampicilina.

No es resistente a la acción de la penicilinasasa y por tal motivo no es activa frente a cepas de estafilococos resistentes a la Penicilina G.

55 Su empleo está indicado en el tratamiento de infecciones respiratorias, urinarias, gastrointestinales y cutáneas



producidas por organismos sensibles a la acción de la penicilina.

60 Normalmente se emplea como sal potásica en dosis de 250 mg., 4 veces al día a intervalos iguales. Para obviar el serio problema de la administración reiterada, se ha sintetizado un derivado insoluble de hetacilina: la hetacilina aluminica que posee las mismas propiedades y escasa toxicidad de la hetacilina potásica con la ventaja de permitir una
65 administración a intervalos más prolongados.

Ejemplos 1.

41 g. de hetacilina sal sódica se disuelven en 400 ml. de agua destilada, y se vierte sobre esta solución otra de 25 g. de cloruro de aluminio hexahidrato en 200 ml. de
70 agua destilada, añadidos lentamente y bajo agitación. Se enfría en nevera. El producto obtenido se filtra a vacío, se lava con agua destilada hasta reacción negativa de cloruros y se deseca a 40° C a vacío. Producto blanco, cristalino, que funde alrededor de 225° C (con descomposición).

75 Ejemplo 2.

41 g. de hetacilina sal sódica se disuelven en 400 ml. de agua destilada y se vierte sobre esta solución otra de 67 g. de sulfato aluminico potásico octadecahidrato en 300 ml. de agua, lentamente y bajo agitación. Se enfría en
80 nevera. El producto obtenido se filtra a vacío, se lava con agua destilada hasta reacción negativa de sulfatos y se deseca



a 400° C a vacío. Producto blanco, cristalino, que funde alrededor de 225° C (con descomposición).

Ejemplo 3.

85 41 g. de hetacilina sal sódica se disuelven en 400 ml. de agua destilada y se vierte sobre esta solución otra de 47,5 g. de sulfato aluminico dodecahidrato en 300 ml. de agua destilada, lentamente y bajo agitación. Se enfria en nevera. El producto obtenido se filtra a vacío, se lava con
90 agua destilada hasta reacción negativa de sulfatos y se seca a 40° C a vacío o en estufa de circulación forzada. Producto blanco, cristalino, que funde alrededor de 225° C (con descomposición).

Ejemplo 4.

95 42,7 g. de hetacilina sal potásica se disuelven en 400 ml. de agua destilada y se vierte sobre esta solución otra de 25 g. de cloruro de aluminio hexahidrato en 200 ml. de agua destilada lentamente y bajo agitación. Se enfria en nevera. El producto obtenido se filtra a vacío, se lava con
100 agua destilada hasta reacción negativa de cloruros y se seca a 40° C en estufa de circulación forzada o a vacío. Producto blanco, cristalino, que funde a 225° C (con descomposición).

Ejemplo 5.

105 42,7 g. de hetacilina sal potásica se disuelven en 400 ml. de agua destilada y se vierte sobre esta solución



otra de 67 g. de sulfato aluminico potásico actadecahidrato en 300 ml. de agua destilada, lentamente y bajo agitación. Se enfría en nevera. El producto obtenido, se filtra a vacío, se lava con agua destilada hasta reacción negativa de sulfatos y se deseca a vacío a 40º C. Producto blanco, cristalino, que funde a 225º C (con descomposición).

110

Ejemplo 6.

42,7 g. de hetacilina sal potásica se disuelven en 400 ml. de agua destilada y se vierte sobre esta solución otra de 47,5 g. de sulfato aluminico dodecahidrato en 300 ml. de agua destilada, lentamente y bajo agitación. Se enfría en nevera. El producto obtenido se filtra a vacío, se lava con agua destilada hasta reacción negativa de cloruros y se deseca a 40º C a vacío. Producto blanco, cristalino que funde a 225º C (con descomposición).

115

120

Ejemplo 7.

40,8 g. de hetacilina sal cálcica se disuelven en 400 ml. de agua destilada y se vierte sobre esta solución otra de 25 g. de cloruro aluminico hexahidrato en 200 ml. de agua destilada, añadidos lentamente y bajo agitación. Se enfría en nevera. El producto obtenido se filtra por vacío, se lava con agua destilada hasta reacción negativa de cloruros, y se deseca a 40º C a vacío. Producto blanco cristalino que funde alrededor de 225º C (con descomposición).

125

130



Ejemplo 8.

135 40 g. de hetacilina sal magnésica se disuelven
en 400 ml. de agua destilada, y se vierte sobre esta solu-
ción otra de 47,5 g. de sulfato aluminico en 300 ml. de
140 agua, lentamente y bajo agitación. Se enfría en nevera. El
producto obtenido se filtra a vacío, se lava con agua des-
tilada hasta reacción negativa de sulfatos y se deseca a
40^o C en estufa de circulación forzada o a vacío. Producto
blanco, cristalino que funde alrededor de 225^o C (con des-
composición).

Ejemplo 9.

145 40 g. de hetacilina sal magnésica se disuelven en
400 ml. de agua destilada y sobre esta solución se vierte
otra de 67 g. de sulfato aluminico potásico octadecahidrato
en 300 ml. de agua, lentamente y bajo agitación. Se enfría
en nevera. El producto obtenido se filtra por succión, se
lava con agua destilada hasta reacción negativa de sulfatos,
y se deseca a 40^o C a vacío. Producto blanco, cristalino que
funde alrededor de 225^o C (con descomposición).

Ejemplo 10.

150 40 g. de hetacilina sal magnésica se disuelven en
400 ml. de agua destilada, y sobre esta solución se vierte
otra de 25 g. de cloruro aluminico hexahidrato en 200 ml. de
155 agua, lentamente y bajo agitación. Se enfría en nevera. El
producto obtenido se filtra por succión, se lava con agua
destilada hasta ausencia de cloruros y se deseca a 40^o C a



vacío. Producto blanco, cristalino que funde alrededor de 225° C (con descomposición).

REIVINDICACIONES

- 160 1). Procedimiento de obtención de una sal de hetacilina, ca-
racterizado porque los productos reaccionantes son la heta-
cilina sódica y el cloruro aluminico, formándose como produc-
tos de reacción hetacilina aluminica y cloruro sódico.
- 165 2). Procedimiento de obtención de una sal de hetacilina ca-
racterizado porque los productos reaccionantes son la heta-
cilina sódica y el sulfato aluminico potásico, formándose
como productos de reacción hetacilina aluminica, sulfato po-
tásico y sulfato sódico.
- 170 3). Procedimiento de obtención de una sal de hetacilina ca-
racterizado porque los productos reaccionantes son la heta-
cilina sódica y el sulfato aluminico, formándose como pro-
ductos de reacción hetacilina aluminica y sulfato sódico.
- 175 4). Procedimiento de obtención de una sal de hetacilina ca-
racterizado porque los productos reaccionantes son la heta-
cilina potásica y el cloruro aluminico, formándose como pro-
ductos de reacción la hetacilina aluminica y cloruro potási-
co.
- 180 5). Procedimiento de obtención de una sal de hetacilina ca-
racterizado porque los productos reaccionantes son la heta-
cilina potásica y el sulfato aluminico potásico, formándose
como productos de reacción hetacilina aluminica y sulfato po-
tásico.



- 185 6). Procedimiento de obtención de una sal de hetacilina caracterizado porque los productos reaccionantes son la hetacilina potásica y el sulfato aluminico, formándose como productos de reacción hetacilina aluminica y sulfato potásico.
- 190 7). Procedimiento de obtención de una sal de hetacilina caracterizado porque los productos reaccionantes son la hetacilina cálcica y el cloruro aluminico, formándose como productos de reacción hetacilina aluminica y cloruro cálcico.
- 195 8). Procedimiento de obtención de una sal de hetacilina caracterizado porque los productos reaccionantes son la hetacilina magnésica y el sulfato aluminico, formándose como productos de reacción hetacilina aluminica y sulfato magnésico.
- 200 9). Procedimiento de obtención de una sal de hetacilina caracterizado porque los productos reaccionantes son la hetacilina magnésica y el sulfato aluminico potásico, formándose como productos de reacción hetacilina aluminica y sulfato potásico y sulfato magnésico.
- 205 10). Procedimiento de obtención de una sal de hetacilina caracterizado porque los productos reaccionantes son la hetacilina magnésica y el cloruro aluminico, formándose como productos de reacción hetacilina aluminica y cloruro magnésico.
- 11). "PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE UNA SAL INSOLUBLE DE HETACILINA".

Es-



ta Memoria consta de diez hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 4 de Febrero de 1971